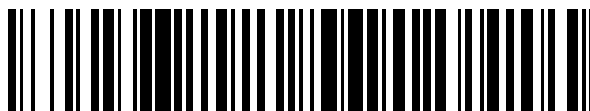


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 821**

51 Int. Cl.:

C07D 239/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009** **E 09803674 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2318377**

54 Título: **Compuestos de pirimidina, composiciones y métodos de utilización**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 85309 P

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

05.12.2013

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

BERGERON, PHILIPPE;
COHEN, FREDERICK;
ESTRADA, ANTHONY;
KOEHLER, MICHAEL F. T.;
LAU, KEVIN HON LUEN;
LY, CUONG;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
ORTWINE, DANIEL FRED;
PEI, ZHONGHUA y
ZHAO, XIANRUI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 432 821 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina, composiciones y métodos de utilización

5 Antecedentes de la invención

[0001] La diana para mamíferos de la rapamicina (mTOR) es una serina/treonina quinasa de 289 kDa que se considera un elemento de la familia de quinasa de tipo fosfoinositida-3-quinasa (PIKK), porque contiene un dominio quinasa carboxil terminal que presenta una homología de secuencia significativa con el dominio catalítico de las quinasa lipídicas fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). Además del dominio catalítico en el extremo C-terminal, la quinasa mTOR también contiene un dominio de unión a FKBP12 de rapamicina (FRB), un supuesto dominio represor próximo al extremo C-terminal y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tándem en el extremo N-terminal, así como un dominio FRAP-ATM-TRRAP (FAT) y C-terminal de FAT. Véase, Huang y Houghton, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 371-377.) En la literatura, la quinasa mTOR también se refiere como FRAP (FKBP12 y proteína asociada a rapamicina), RAFT1 (rapamicina y diana 1 de FKBP12), RAPT1 (diana 1 de rapamicina)).

[0002] La quinasa mTOR se puede activar por los factores de crecimiento a través del mecanismo de PI3K-Akt o mediante estrés celular, tal como la privación de nutrientes o hipoxia. Se cree que la activación de quinasa mTOR juega un papel central en la regulación del crecimiento celular y la supervivencia celular a través de una amplia gama de funciones celulares, que incluyen traducción, transcripción, recambio de ARNm, estabilidad proteica, reorganización del citoesqueleto y autofagia. Para una revisión detallada de la biología de señalización celular de mTOR y los potenciales efectos terapéuticos de la modulación de las interacciones de señalización de mTOR, véase Sabatini, D.M. y Guertin, D.A. (2005) An Expanding Role for mTOR in Cancer *TRENDS in Molecular Medicina*, 11, 353-361; Chiang, G.C. y Abraham, R.T. (2007) Targeting the mTOR signaling network in cancer *TRENDS* 13, 433-442; Jacinto y Hall (2005) Tor signaling in bugs, brain and brawn *Nature Reviews Molecular and Cell Biology*, 4, 117-126; y Sabatini, D.M. and Guertin, D.A. (2007) Defining the Role of mTOR in Cancer *Cancer Cell*, 12, 9-22.

[0003] Los investigadores que estudian la biología de la quinasa mTOR han descubierto una conexión patológica entre la desregulación de la señalización celular de mTOR y un conjunto de enfermedades que incluyen trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos.

[0004] Por ejemplo, existen evidencias que muestran que el mecanismo de señalización de PI3K-AKT, que se encuentra cascada arriba de la quinasa mTOR, está frecuentemente sobreactivada en células cancerosas, que posteriormente da lugar a la hiperactivación de dianas cascada abajo tal como la quinasa mTOR. Más específicamente, los componentes del mecanismo de PI3K-AKT que están mutados en tumores humanos diferentes incluyen mutaciones de activación de receptores de factores de crecimiento y la amplificación y sobreexpresión de PI3K y AKT. Además, existen evidencias que muestran que muchos tipos de tumores, incluyendo glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de pulmón, melanoma, carcinomas endometriales y cáncer de próstata, contienen mutaciones de pérdida de función de reguladores negativos de los mecanismos de PI3K-AKT, tales como fosfatasas y homólogo de tensina eliminado en el cromosoma 10 (PTEN) y el complejo de esclerosis tuberosa (TSC1/TSC2), que también da lugar a la señalización hiperactiva de la quinasa mTOR. Lo anterior sugiere que los inhibidores de la quinasa mTOR pueden ser agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de enfermedades causadas, por lo menos en parte, por la hiperactividad de la señalización de la quinasa mTOR.

[0005] La quinasa mTOR existe como dos complejos de señalización físicamente y funcionalmente distintos (es decir, mTORC1 y mTORC2). mTORC1, también conocido como el "complejo mTOR-Raptor" o el "complejo sensible a rapamicina" porque se une al inhibidor de molécula pequeña rapamicina y es inhibido por ésta. mTORC1 está definido por la presencia de las proteínas mTOR, Raptor y mTORC1. La rapamicina, en sí misma, es un macróido y se descubrió como el primer inhibidor de molécula pequeña de la quinasa mTOR. Para ser biológicamente activa, la rapamicina forma un complejo ternario con mTOR y FKBP12, que es una proteína de unión citosólica denominada colectivamente como inmunofilina. La rapamicina actúa para inducir la dimerización de mTOR y FKBP12. La formación del complejo rapamicina-FKBP12 da lugar a una ganancia de función porque el complejo se une directamente a mTOR e inhibe la función de mTOR.

[0006] El segundo complejo de mTORC2 descubierto más recientemente, mTORC2, se caracteriza por la presencia de las proteínas mTOR, Rictor, Protor-1, mTORC2 también se refiere como el "complejo mTOR-Rictor" o el complejo "insensible a rapamicina" porque no se une a rapamicina.

[0007] Ambos complejos de mTOR juegan papeles importantes en los mecanismos de señalización intracelular que afectan al crecimiento, proliferación y supervivencia celular. Por ejemplo, las proteínas diana cascada abajo de mTORC1 incluyen las quinasas S6 ribosómicas (por ejemplo, S6K1, S6K2) y la proteína de unión al factor de iniciación 4E eucariota (4E-BP1), que son reguladores clave de la traducción de proteínas en células. Además, el mTORC2 es responsable de la fosforilación de AKT (S473); y los estudios han mostrado que la proliferación celular incontrolada debido a la hiperactivación de AKT es un sello distintivo de varios tipos de cáncer.

[0008] Actualmente, varios análogos de rapamicina están en desarrollo clínico para el cáncer (por ejemplo, CCI-779

de Wyeth, RAD001 de Novartis y AP23573 de Ariad Pharmaceuticals). De manera destacada, los datos clínicos muestran que los análogos de rapamicina parecen ser eficaces para ciertos tipos de cáncer, tal como linfoma de células de manto, cáncer de endometrio y carcinoma de células renales.

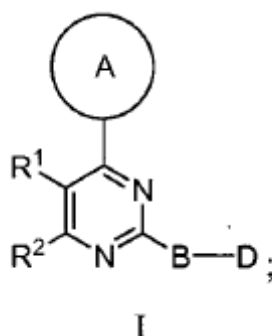
[0009] El descubrimiento de un segundo complejo de proteína mTOR (mTORC2) que no es inhibido por rapamicina o sus análogos sugieren que la inhibición de mTOR por la rapamicina es incompleta y que un inhibidor directo de quinasa mTOR que puede inhibir mTORC1 y mTORC2 en el sitio de unión de ATP catalítico puede ser más eficaz y tener una actividad antitumoral más amplia que la rapamicina y sus análogos.

[0010] Recientemente, se han descrito inhibidores de mTOR de molécula pequeña, incluyendo en la solicitud de patente de Estados Unidos Nos. 11/599,663 y 11/657,156 de OSI Pharmaceuticals Inc.; en las solicitudes internacionales WO/2008/023161 y WO/2006/090169 de Kudos Pharmaceuticals; y en las solicitudes internacionales WO/2008/032060, WO/2008/032086, WO/2008/032033, WO/2008/032028, WO/2008/032036, WO/2008/032089, WO/2008/032072, WO/2008/031091 de AstraZeneca; y en WO2007/106503.

[0011] En vista del crecimiento conocimiento del papel de la señalización de mTOR en las enfermedades (por ejemplo, cáncer), se desea tener inhibidores de molécula pequeña de mTOR (incluyendo, mTORC1 y mTORC2) que se pueden utilizar para tratar enfermedades en las que se observa una actividad aberrante de mTOR, tal como, por ejemplo, en el cáncer. Además, se puede desear tener inhibidores de molécula pequeña de enzimas relacionadas (por ejemplo, PI3K, AKT) que funcionan cascada arriba o abajo del mecanismo de señalización de mTOR.

Características de la invención

[0012] En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I



en los que las variables R^1 , R^2 , A, B y D tiene el significado tal como se describe aquí.

[0013] En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una subfórmula de la misma tal como se describe aquí, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0014] En otro aspecto, la presente invención describe un método para el tratamiento de cánceres tal como se describe aquí en un mamífero que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una subfórmula de la misma tal como se describe aquí.

[0015] En otro aspecto, la presente invención describe un método para inhibir la actividad de la quinasa mTOR en un mamífero utilizando compuestos de fórmula I o una subfórmula de los mismos tal como se describen aquí.

[0016] En otro aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o una subfórmula de la misma tal como se describe aquí en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

[0017] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o subfórmula de la misma, aquí descrita, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, cáncer, mediada, por lo menos en parte, por la desregulación del mecanismo de señalización de PI3K (por ejemplo, señalización de quinasa mTOR).

Descripción de los dibujos

[0018] La figura 1A, figura 1B, figura 1C, figura 1D, figura 1E y figura 1F ilustran ciertos grupos W particulares representados por la fórmula i.

[0019] La figura 2A y la figura 2B ilustran ciertos grupos D particulares representados en la fórmula I.

[0020] La figura 3A, figura 3B, figura 3C, figura 3D y figura 3E ilustran ciertos compuestos de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

5 [0021] I. DEFINICIONES

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, iso-butilo, secbutilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un radical alquilo insaturado que tiene uno o más triples enlaces. Ejemplos de dichos grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos superiores e isómeros. El término "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a anillos de hidrocarburos que tienen el número indicado de átomos de anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆) y están totalmente saturados o tienen no más de un doble enlace entre los vértices del anillo. Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo", "carbocíclico" o "carbociclo" también pretende referirse a anillos de hidrocarburos bicíclicos, policíclicos y espirocíclicos, tales como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, pinano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano, norboreno, alcano C₅₋₁₂ espirocíclico, etc. Tal como se utiliza en el presente documento, los términos, "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo", "carbociclo" y "carbocíclico" pretenden incluir variantes de los mismos mono y polihalogenados.

[0023] El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se pueden oxidar y el heteroátomo de nitrógeno se puede opcionalmente cuaternizar. Los heteroátomos de O, N y S se pueden situar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo de Si se puede situar en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Un "heteroalquilo" puede contener hasta tres unidades de insaturación, y también incluyen variantes mono y polihalogenadas, o combinaciones de las mismas. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH=N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

[0024] El término "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un grupo cicloalcano que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. A menos que se indique lo contrario, un anillo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, espirocíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de anillos "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolin-S-óxido, tiomorfolin-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurfano, tetrahidrotiofeno, quinucridina, tropano y similares. Un grupo "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se puede unir al resto de la molécula a través de uno o más carbonos o heteroátomos del anillo. Un "heterocicloalquilo", "heterocíclico" o "heterociclo" puede incluir variantes mono y polihalogenadas de los mismos. Los compuestos de la presente invención comprenden una estructura en la que un anillo heterocíclico saturado se fusiona a un anillo de pirimidina, que, tal como se utiliza en el presente documento, significa que el propio anillo heterocíclico que está fusionado al núcleo de pirimidina, no contiene ninguna unidad de insaturación diferente de la de entre los dos vértices del anillo que comparte (y fusiona a) el anillo de pirimidina.

[0025] El término "alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, ejemplificado por -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Habitualmente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferente en la presente invención los grupos con 10 o menos átomos de carbono. "Haloalquilenilo" se refiere a una variante mono y polihalogenado de alquilenilo. "Alquenilenilo" y "alquinilenilo" se refieren a las formas insaturadas de "alquilenilo" que tiene dobles o triples enlaces, respectivamente y también pretenden incluir variantes mono y polihalogenadas.

[0026] El término "heteroalquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente, saturado o insaturado o poliinsaturado, derivado de heteroalquilo, ejemplificado por -CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂- y -CH₂-SCH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂- y -S-CH₂-C≡C-. Para grupos heteroalquilenilo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxo, alquilenamino, alquilendiamino, y similares).

[0027] Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Adicionalmente, para los grupos dialquilamino, las partes de alquilo pueden ser iguales o

diferentes y también se pueden combinar para formar un anillo de 3-7 miembros con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido. Por consiguiente, un grupo representado como $-NR^aR^b$ significa incluir piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

5 **[0028]** Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos, tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_{1-4} " pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, difluorometilo, y similares.

10 **[0029]** El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un anillo simple o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternados. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalaziniilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes opcionales para cada uno de los sistemas anulares de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se pueden seleccionar del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

25 **[0030]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arileno" se refiere, en general, a cualquier arilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical de anillo fenilo divalente. Los términos "1,2-arileno", "1,3-arileno" o "1,4-arileno" se refieren a isómeros geométricos de un arileno particular, en el que, los dos grupos unidos a un arilo tal como se representan en una fórmula se sitúan en una relación geométrica orto, meta o para sobre el arilo, respectivamente.

30 **[0031]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarileno" se refiere, en general, a cualquier heteroarilo que es un radical divalente. Para un ejemplo más específico, "piridileno" se refiere a un radical de anillo piridilo divalente. Por ejemplo, un 2,5-piridileno se refiere a un radical de anillo piridilo divalente en el que los dos grupos unidos al anillo piridileno representados en la fórmula están unidos a las posiciones 2 y 5 del anillo de piridina.

35 **[0032]** Los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "arilo" y "heteroarilo"), en algunas realizaciones, incluirán formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferentes para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

40 **[0033]** Los sustituyentes para los radicales alquilo (incluyendo los grupos referidos a menudo como alquileo, alquínilo, heteroalquilo y cicloalquilo) pueden ser un conjunto de grupos que incluyen, pero sin limitación, -halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NHC(NH_2)=NR'$, $-NR''C(NR'R'')=N-CN$, $-NR''C(NR'R'')=NOR'$, $-NHC(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-NR''S(O)_2NR'R''$, $-CN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}-OR'$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, $-(CH_2)_{1-4}-SR'$, $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$, en un número que varía de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R' , R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a grupos que incluyen, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C_{1-6} no sustituido, grupos alcoxi C_{1-6} o tioalcoxi C_{1-6} , o grupos aril-alquilo C_{1-4} no sustituidos, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, entre otros. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Otros sustituyentes para radicales alquilo, que incluyen heteroalquilo, alquileo, incluyen, por ejemplo, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $=N-CN$, $=NH$, en los que R' incluyen sustituyentes tal como se describen anteriormente. Cuando un sustituyente para los radicales alquilo (que incluyen los grupos referidos a menudo como alquileo, alquénilo, alquínilo, heteroalquilo y cicloalquilo) contiene un enlazador alquileo (por ejemplo, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$), el enlazador alquileo incluyen también variantes de halógeno. Por ejemplo, el enlazador $-(CH_2)_{1-4}-$ cuando se utiliza como parte de un sustituyente pretende incluir difluorometileno, 1,2-difluoroetileno, etc.

60 **[0034]** De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan en general del grupo que incluye, pero sin limitación, -halógeno, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR''C(O)NR'R''$, $-NHC(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NHC(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, perfluoro-alcoxi C_{1-4} , y perfluoro-alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}-OR'$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, $-(CH_2)_{1-4}-SR'$, $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$, $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema

anular aromático; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo y heteroarilo no sustituidos, (arilo no sustituido)-alquilo C₁₋₄, y ariloxi-alquilo C₁₋₄ no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo del anillo por un enlace alqueno de 1-4 átomos de carbono. Cuando un sustituyente para el grupo arilo o heteroarilo contiene un enlazador de alqueno (por ejemplo, -(CH₂)₁₋₄-NR'R''), el enlazador de alqueno incluye también variantes de halógeno. Por ejemplo, el enlazador "-(CH₂)₁₋₄-" cuando se utiliza como parte de un sustituyente pretende incluir difluorometileno, 1,2-difluoroetileno, etc.

[0035] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

[0036] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la correspondiente imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su correspondiente imagen especular.

[0037] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que presentan una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

[0038] "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imagen especular entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de resolución elevada, tales como electroforesis y cromatografía.

[0039] "Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imagen especular superpuesta entre sí.

[0040] Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en general en el presente documento siguen el documento S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la moléculas sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imagen especular entre sí. Un estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

[0041] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros protrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

[0042] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de disolventes que forman solvatos se incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

[0043] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se utiliza habitualmente para bloquear o proteger un grupo funcional particular en un compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amina" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amina en el compuesto. Entre los grupos protectores de amina adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloocarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la función hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo habituales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo,

2-(p-toluenosulfonyl) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ª edición, Wiley-Interscience, New York, 2006.

5 **[0044]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "mamífero" incluye, pero sin limitación, humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

10 **[0045]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos aquí descritos. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de las bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funciones relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funciones básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

35 **[0046]** Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar mediante el contacto de la sal con una base o ácido y aislar el compuesto parental de la manera conveniente. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sales en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero sino las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los objetivos de la presente invención.

40 **[0047]** Además de las formas de sales, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a los compuestos que fácilmente experimentan cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

50 **[0048]** Los profármacos de la presente invención incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, están unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos naturales designados habitualmente por los símbolos de tres letras y también incluye fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

60 **[0049]** También se comprenden tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención se puede derivatizar como una amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivar como profármacos mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo, tal como, pero sin limitación, un grupo éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o fosforiloximetiloxycarbonilo, tal como se indica en Fleisher, D. et al., (1996) *Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs* *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115. Los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino también están incluidos, como profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se comprende la derivatización de los grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, donde el grupo acilo puede ser un éster de

alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funciones éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácidos tal como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo, tal como un alcanoil(C₁₋₆)oximetilo, 1-

(alcanoil(C₁₋₆)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C₁₋₆)oxi)etilo, alcoxi (C₁₋₆)carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁₋₆)carbonilaminometilo, succinoilo, alcanilo (C₁₋₆), α-aminoalcanilo(C₁₋₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquil(C₁₋₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

[0050] Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs" por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), cada uno incorporado específicamente en el presente documento por referencia.

[0051] Adicionalmente, la presente invención proporciona metabolitos de compuestos de la invención. Tal como se utiliza en el presente documento, un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, separación enzimática, y similares, del compuesto administrado.

[0052] Los productos metabolitos se identifican habitualmente mediante la preparación de un isótopo marcado radioactivamente (por ejemplo, ¹⁴C o ³H) de un compuesto de la invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando un tiempo suficiente para que tenga lugar el metabolismo (habitualmente aproximadamente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de una manera convencional, por ejemplo, mediante análisis MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Los productos metabolitos, siempre que de otro modo no se encuentren in vivo, se utilizan en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención.

[0053] Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como n formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar comprendidas en el alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

[0054] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros separados) pretenden todos estar comprendidos en el alcance de la presente invención.

[0055] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también comprende variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las mencionadas aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa hallado normalmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento concreto especificado se contemplan en el alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos de ejemplo que se pueden incorporar en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ²H) puede aportar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidas) y por tanto puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F, son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, mediante los siguientes procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos

siguientes del presente documento, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo marcado no isotópicamente.

[0056] Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los objetivos de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de una enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad, la mejora o paliación del estado de una enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. “Tratamiento” también puede significar la supervivencia prolongada en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos propensos a presentar la condición o trastorno en que la condición o trastorno debe prevenirse.

[0057] La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto descritas en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento de tumores; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Siempre que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o eliminar células cancerosas existentes, puede ser citoestático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

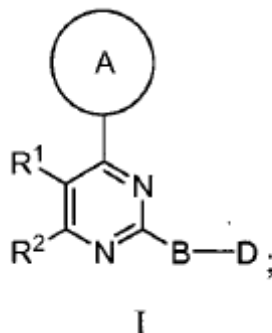
[0058] Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza habitualmente por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o linfoma. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

[0059] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “auxiliar” se refiere a la utilización de compuestos activos conjuntamente con medios terapéuticos conocidos. Dichos medios incluyen pautas citotóxicas de fármacos y/o radiación ionizante tal como se utilizan en el tratamiento de tipos diferentes de cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos auxiliares que se pueden combinar con compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: agentes alquilantes: mostazas de nitrógeno, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo; Nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), etilenimina/metilmelamina, trietilenmelamina (TEM), trietilen tiofosforamida (tiotepa), hexametilmelamina (HMM, altretamina); Sulfonatos de alquilo: busulfán; Triazinas, dacarbazina (DTIC); Antimetabolitos: análogos de ácido fólico, metotrexato, trimetrexato, análogos de pirimidina, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, gemcitabina, arabinósido de citosina (AraC, citarabina), 5-azacitidina, 2,2'-difluorodesoxicitidina; Análogos de purina: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, 2'-desoxicoformicina (pentostatina, eritrohidroxinoniladenina (EHNA), fosfato de fludarabina, 2-Clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA); Inhibidores de topoisomerasa I: camptotecina, topotecán, irinotecán, rubitecán; Productos naturales: fármacos antimitóticos, paclitaxel, vinca alcaloides, vinblastina (VLB), vincristina, vinorelbina, Taxotere, (docetaxel), estramustina, fosfato de estramustina; epipodofilotoxinas, etopósido, tenipósido; Antibióticos: actinomicina D, daunomicina (rubidomicina), doxorubicina (adriamicina), mitoxantrona, idarubicina, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina C, dactinomicina; Enzimas: L-asparaginasa, ARNasa A; Modificadores de la respuesta biológica: interferón-alfa, IL-2, G-CSF, GM-CSF; Agentes de diferenciación: derivados de ácido retinoico; Radiosensibilizadores: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimnidazol, etanidazol, nimorazol, RSU 1069, EO9, RB 6145, SR4233, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina, 5-yododesoxiuridina, bromodesoxicitidina; complejos de coordinación con platino: cisplatino, carboplatino; Antracenodiona; mitoxantrona, Urea sustituida AQ4N; hidroxiaurea; Derivados de metil hidrazina: N-metilhidrazina (MIH), procarbazona; Supresor Adrenocortical: mitotano (o.p.-DDD), aminoglutetimida; Citoquinas: interferón (alfa, beta, gamma), interleuquina; Hormonas y antagonistas: adrenocorticosteroides/antagonistas, prednisona y equivalentes, dexametasona, aminoglutetimida, Progestinas, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol; Estrógenos, dietilstilbestrol, etinil estradiol/equivalentes, Antiestrógeno, tamoxifeno, Andrógenos, propionato de testosterona, flouximesterona/equivalentes, Antiandrógenos, flutamida, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, leuprolide; Antiandrógenos no esteroideos, flutamida;

inhibidores de EGFR; e inhibidores de Proteasoma. Los compuestos activos también se pueden utilizar como aditivos de cultivo celular para inhibir mTOR, por ejemplo, a efectos de sensibilizar células a agentes quimioterapéuticos conocidos o tratamientos con radiación ionizante in vitro.

5 [0060] II.A COMPUESTOS

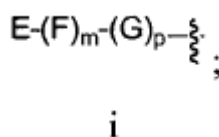
[0061] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en la fórmula I

A es un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S como vértices del anillo, y que tiene de 0 a 2 dobles enlaces; fusionado opcionalmente al anillo heterocíclico de A está un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y en el que el anillo A, y si están presentes, el anillo arilo de 6 miembros o el anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros fusionados al mismo, están adicionalmente sustituidos con de 0 a 5 sustituyentes R^A seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)R^c$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)R^c$, $-R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^aC(O)R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^a$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^a$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)R^c$, halógeno, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$, en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ (fenilo), y opcionalmente R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^c se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ (fenilo), y cualquiera de dos sustituyentes unidos al mismo átomo en el anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 5 miembros sustituidos con 0-3 sustituyentes R^A

R^1 y R^2 se combinan con los átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que comprende $-N(W)-$ como uno de los vértices del anillo, en el que W está representado por la fórmula i



en la que E es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; y en la que E está sustituido independientemente con de 0 a 5 sustituyentes R^E seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NR^dR^e$, $-SR^d$, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-R^f$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R^d$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(O)R^e$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R^f$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2R^d$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}-N_3$ y $-(CH_2)_{1-4}-CN$; en los que R^d y R^e se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, y opcionalmente R^d y R^e , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^f se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; y en el que cualquiera de dos sustituyentes localizados en átomos adyacentes o localizados en el mismo átomo de E se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros; F es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} y heteroalquilenilo C_{1-6} ; en los que F está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes R^F seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NR^gR^h$, $-SR^g$, $-OR^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^h$, $-NR^gC(O)R^h$, $-OC(O)R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-OC(O)NR^gR^h$, $NR^gS(O)_2NR^gR^h$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-R^i$, $-NO_2$, N_3 , $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R^g$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gC(O)R^h$, $-$

(CH₂)₁₋₄-OC(O)Rⁱ, -(CH₂)₁₋₄-NR^gC(O)NR^gR^h, -(CH₂)₁₋₄-OC(O)NR^gR^h, -(CH₂)₁₋₄-NR^gS(O)₂NR^gR^h, -(CH₂)₁₋₄-S(O)₂R^g, -(CH₂)₁₋₄-S(O)₂NR^gR^h, -(CH₂)₁₋₄-NO₂, -(CH₂)₁₋₄-N₃ y -(CH₂)₁₋₄-CN; en los que R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, y opcionalmente R^g y R^h, cuando están unidos al mismo átomo de

nitrógeno se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; Rⁱ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

G es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -NHC(=NOH)-, -S(O)₀₋₂- y -NHS(O)₂-;

los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1;

en el que el anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros formado por la combinación de R¹ y R² comprende además opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y está sustituido con de 0 a 5 sustituyentes R^R seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NR^jR^k, -SR^l, -OR^l, -C(O)OR^l, -C(O)NR^jR^k, -NHC(O)R^l, -OC(O)R^l, -R^m, -CN, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄-OR^l, -(CH₂)₁₋₄-NR^jR^k, -(CH₂)₁₋₄-CO₂R^l, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^jR^k, alquilenilo C₂₋₄-CO₂R^l, alquilenilo C₂₋₆-C(O)NR^jR^k, =O, =S, y =N-CN, en los que R^j y R^k se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(Ph), y R^l y R^k, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^m se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, y -(CH₂)₁₋₄-(Ph), y en los que cuando R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico monocíclico 5 a 8 miembros, entonces cualquiera de dos sustituyentes unidos al mismo átomo o átomos adyacentes en el anillo heterocíclico monocíclico 5 a 8 miembros se combinan opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y están sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R^R;

B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenileno y heteroarileno de 5 a 6 miembros, y está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes R^B seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, -CN, -N₃, -NO₂, -C(O)ORⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -NRⁿC(O)R^o, -NRⁿC(O)NRⁿR^o, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-C(O)ORⁿ, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-ORⁿ, -(CH₂)₁₋₄-NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-SR^p y R^p; en los que Rⁿ y R^o se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(fenilo) o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, Rⁿ y R^o se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(fenilo), en los que cualquiera de dos sustituyentes, sin incluir el grupo D, localizados en átomos adyacentes de B se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituidos con 0-2 sustituyentes R^B;

D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-CN)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-OR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-NR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³S(O)₂NR⁴R⁵ y -NR³S(O)₂R⁴, en los que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alquilenilo C₂₋₆; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀, y R⁴ y R⁵, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo y están sustituidos con de 0-3 sustituyentes R^D; y en los que R³, R⁴ y R⁵ están sustituidos además con de 0 a 3 sustituyentes R^D seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN, -NR^qR^r, -OR^q, -SR^q, -C(O)OR^q, -C(O)NR^qR^r, -NR^qC(O)R^r, -NR^qC(O)OR^s, -(CH₂)₁₋₄-NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-OR^q, -(CH₂)₁₋₄-SR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)OR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)R^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)OR^s, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄-NO₂, -S(O)R^r, -S(O)₂R^r, =O, y -R^s; en los que R^q y R^r se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀; y R^s, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; y en los que el grupo D y un sustituyente localizado en un átomo adyacente del anillo B se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo y están sustituidos con 0-3 sustituyentes R^D.

[0062] En una segunda realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, A es un anillo de 5 a 8 miembros y está sustituido además con de 0 a 3 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OC(O)R^c, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^c, -S(O)R^c, -R^c, -(CH₂)₁₋₄-NR^aR^b, -(CH₂)₁₋₄-OR^a, halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN y -N₃, en el que R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, y opcionalmente R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros; R^c se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄ (fenilo);

B se selecciona del grupo que consiste en fenileno, piridileno, pirimidileno, piridazinileno y pirazinilina y está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes R^B seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, -CN, -N₃, -NO₂, -C(O)ORⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -NRⁿC(O)R^o, -NRⁿC(O)NRⁿR^o, -ORⁿ, -NRⁿR^o y R^o; en los que Rⁿ y R^o se seleccionan

independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, Rⁿ y R^o se combinan opcionalmente para formar un anillo de 3 a 6 miembros; R^p es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-CN)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³S(O)₂NR⁴R⁵ y -NR³S(O)₂R⁴, en los que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alqueno C₂₋₆; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀, y R⁴ y R⁵, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo; y en los que R³, R⁴ y R⁵ están además sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R^D seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN, -NR^qR^r, -OR^q, -SR^q, -C(O)OR^q, -C(O)NR^qR^r, -NR^qC(O)R^r, -NR^qC(O)OR^s, -(CH₂)₁₋₄-NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-OR^q, -(CH₂)₁₋₄-SR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)OR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)R^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)OR^r, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄-NO₂, -S(O)R^r, -S(O)₂R^r, =O, y -R^s; en los que R^q y R^r se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀; y R^s, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆ y heteroarilo C₅₋₆; y en los que el grupo D y un sustituyente localizado en un átomo adyacente del anillo B se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo.

[0063] En una tercera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera y segunda realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, el anillo A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, 3-etil-morfolin-4-ilo, 3-iso-propil-morfolin-4-ilo, 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-isopropil-morfolin-4-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo y está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^c, -S(O)R^c, -R^c, halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN y -N₃, en los que R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, en los que opcionalmente R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros, y R^c se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆; y B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenileno, pirimidinileno y piridileno opcionalmente sustituidos.

[0064] En una cuarta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la tercera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^A seleccionados entre NR^aR^b, -OR^a y -R^c.

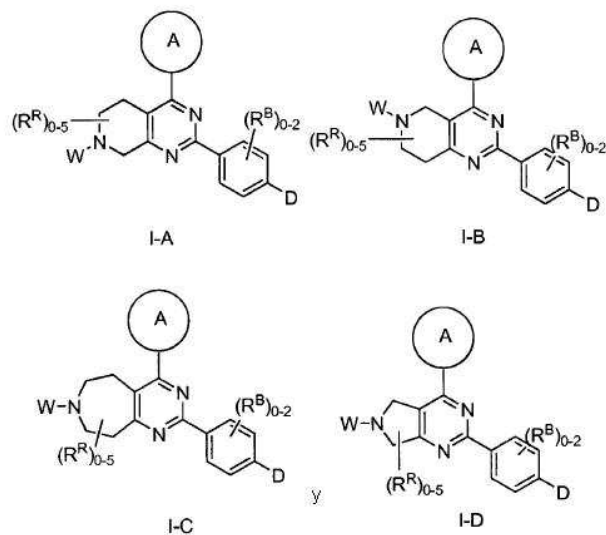
[0065] En una quinta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda o tercera realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, 3-etil-morfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y 1,4-oxazepan-4-ilo; y B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en 1,4-fenileno, 2,5-piridileno y 2,4-piridileno.

[0066] En una sexta realización y por ejemplo, en ciertos aspectos de la segunda y tercera realización, en compuestos de la fórmula I o una subfórmula de la misma, B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en 1,4-fenileno, 2,5-piridileno y 2,4-piridileno.

[0067] En una séptima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda o tercera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que comprende el grupo -N(W)-, en el que el átomo de nitrógeno de -N(W)- es el único heteroátomo en dicho anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos de esta séptima realización, R¹ y R² se combinan para formar una pirrolidina o 2-pirrolidinona opcionalmente sustituidas, en las que el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina o 2-pirrolidinona está sustituido con un grupo W.

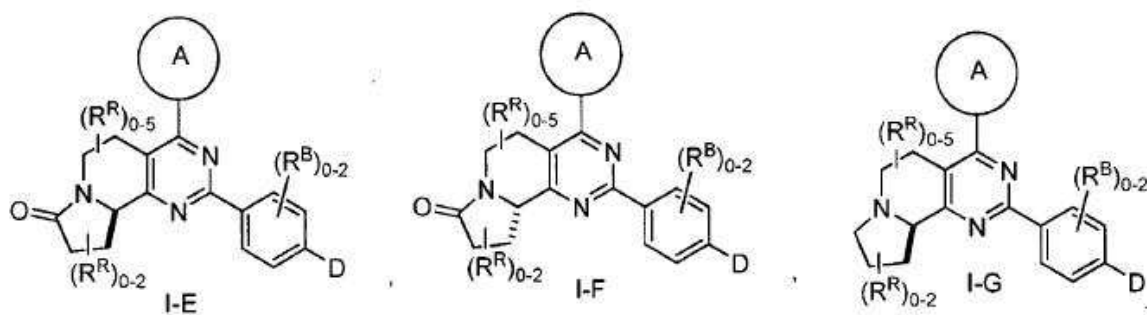
[0068] En una octava realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda o tercera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que comprende el grupo -N(W)-, en el que el átomo de nitrógeno de -N(W)- es el único heteroátomo en dicho anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido. En ciertos aspectos de la octava realización de la fórmula I, R¹ y R² se combinan para formar una piperidina o piperidin-2-ona opcionalmente sustituidas, en las que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina o piperidin-2-ona está sustituido con un grupo W.

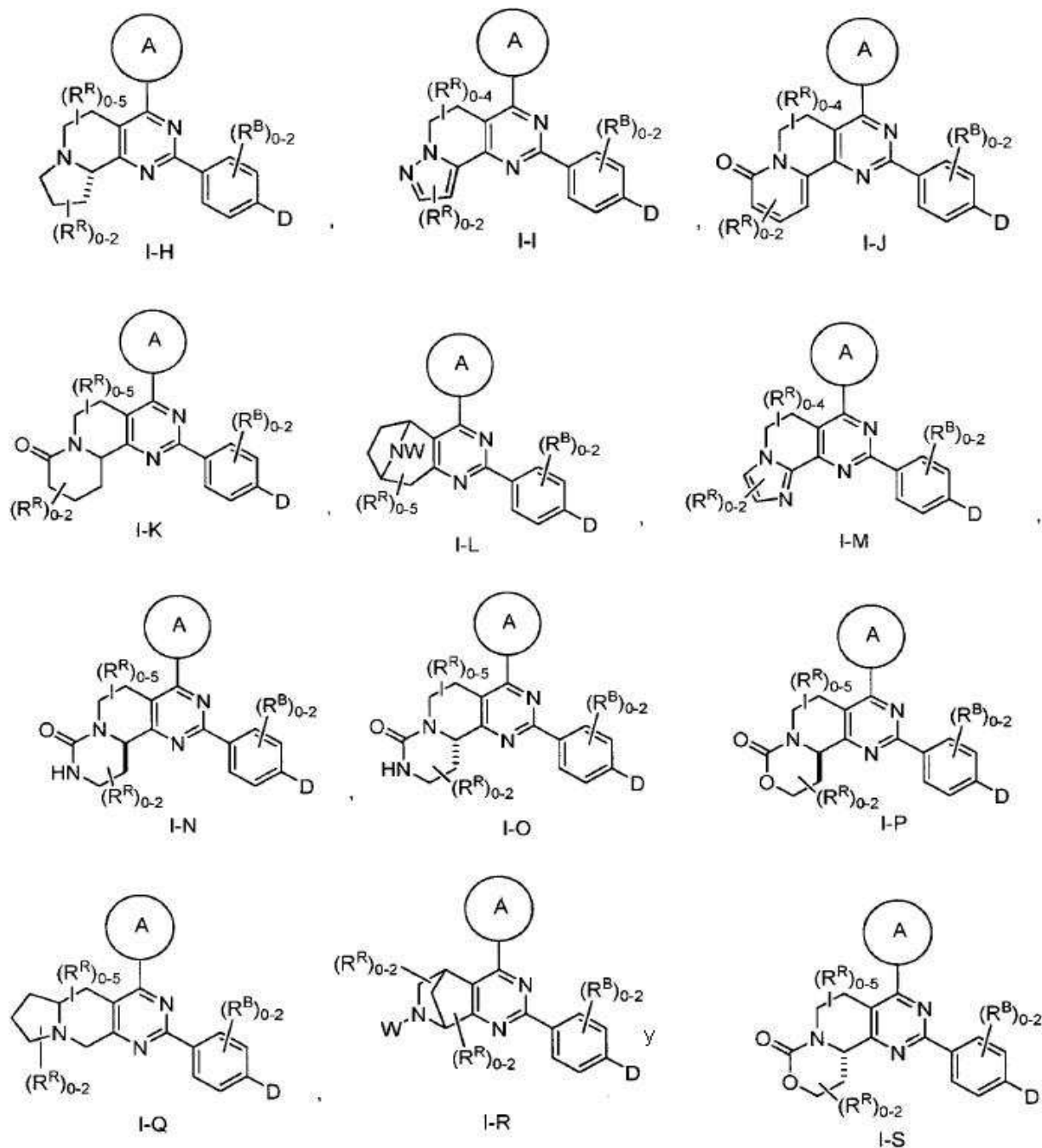
[0069] En una novena realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la cuatrigésima realización, un compuesto de fórmula I es de una subfórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que R^R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-R^m$, $-(CH_2)_{1-4}-CN$, $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R^l$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NR^lR^k$, $-(CH_2)_{1-4}OR^l$, $-(CH_2)_{1-4}NR^lR^k$, alquenileno $C_{2-4}-CO_2R^l$, alquenileno $C_{2-4}-C(O)NR^lR^k$ y $=O$; y R^B se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO_2 y R^p , en el que R^p se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} .

[0070] En una décima realización, un compuesto de fórmula I es de una subfórmula seleccionada del grupo que consiste en





en las que R^R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I y -R^m; y R^B se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO₂ y R^p, en el que R^p se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

[0071] En una undécima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la segunda, novena, décima y trigésimoséptima realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, D se selecciona del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-CN)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, y -NR³S(O)R⁴.

[0072] En una duodécima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la segunda, novena, décima,

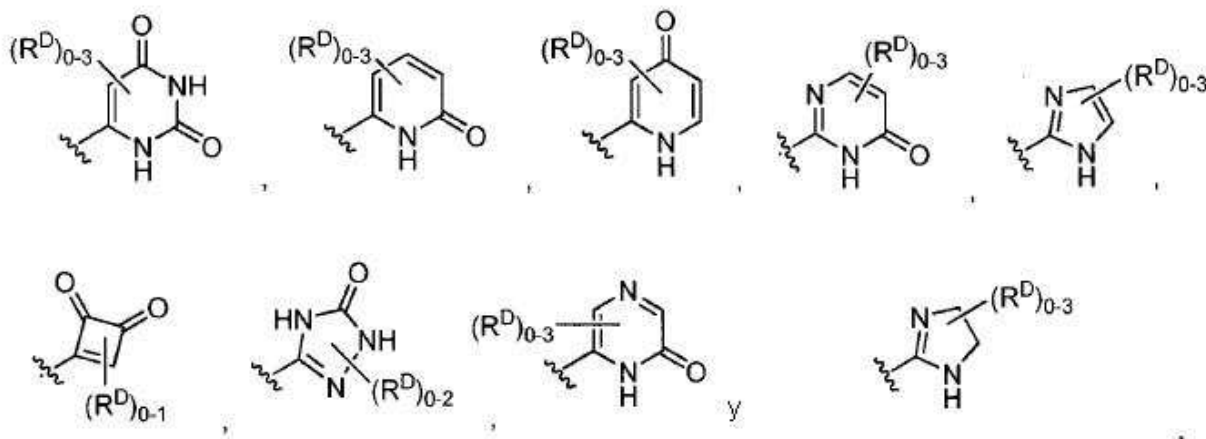
trigesimoséptima y cuatrigésima realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, D es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre $-NR^3C(O)NR^4R^5$ y $-NR^4R^5$, en el que R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} , y R^4 y R^5 , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

[0073] En una decimotercera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la decimosegunda realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} y heterociclilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituidos.

[0074] En una decimocuarta realización, y por ejemplo, en cierto aspecto de la decimotercera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^5 es un arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituidos.

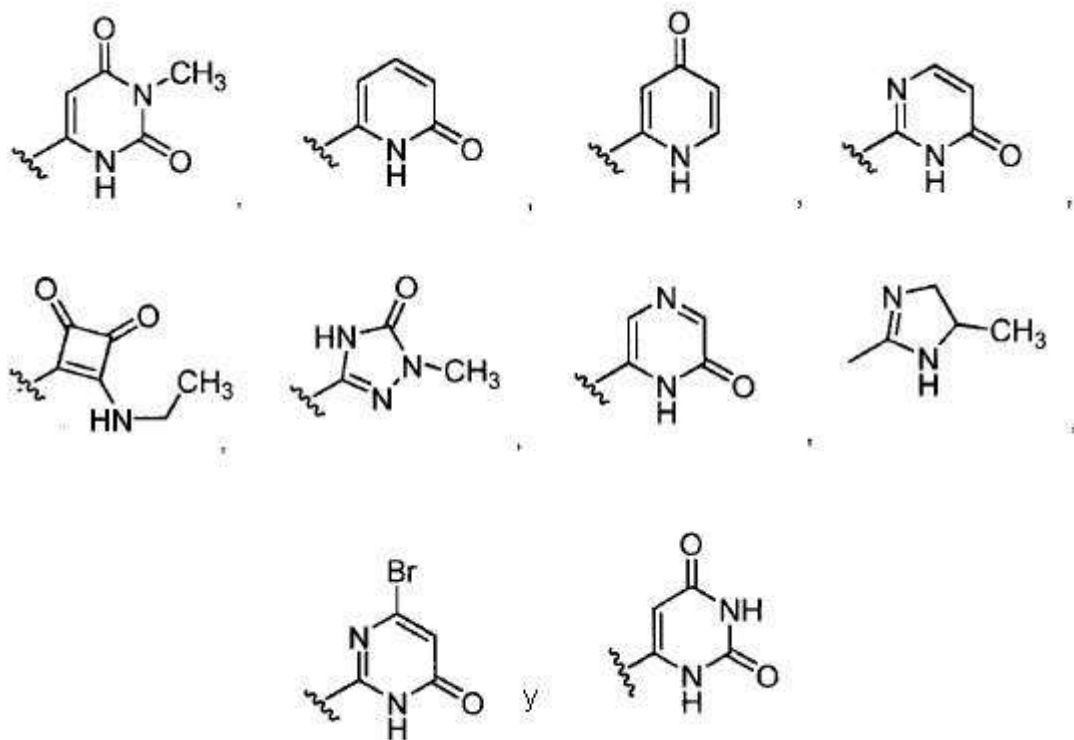
[0075] En una decimoquinta realización, y por ejemplo, en cierto aspecto de la decimotercera realización, en la fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre pirimidina, benzimidazol, imidazol y pirimidin-2,4(1H,3H)-diona opcionalmente sustituidos.

[0076] En una decimosexta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la decimotercera realización, en la fórmula o una subfórmula de la misma, D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 es un heterociclilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



en el que el átomo de hidrógeno unido a uno o más de los vértices de nitrógeno o carbono del anillo en el anillo de heterocicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^D seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-NR^qR^r$, $-OR^q$, y R^s .

[0077] En una decimoséptima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la decimosexta realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



[0078] En una decimoctava realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la duodécima realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^4R^5$, en la que R^4 y R^5 se combinan para formar un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo.

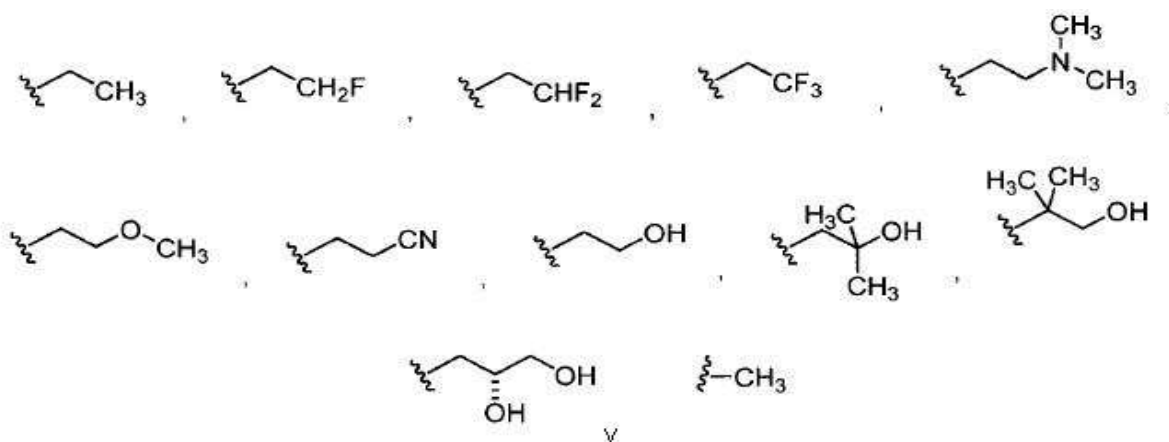
[0079] En una decimonovena realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la duodécima realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^3C(O)NR^4R^5$, en la que R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, un fenilo opcionalmente sustituido.

[0080] En una vigésima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la duodécima realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, D es $-NR^3C(O)NR^3R^4$, en la que R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , C heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo C_{3-7} .

[0081] En una vigésimo primera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la vigésima realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

[0082] En una vigésimo segunda realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la vigésima o vigésimo primera realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

[0083] En una vigésimo tercera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de vigésimo segunda realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma R^5 se selecciona del grupo que consiste en



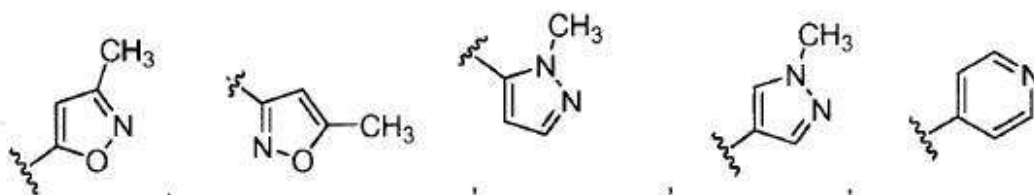
[0084] En una vigésimo cuarta realización y en ciertos aspectos de la vigésimo tercera realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^5 es etilo.

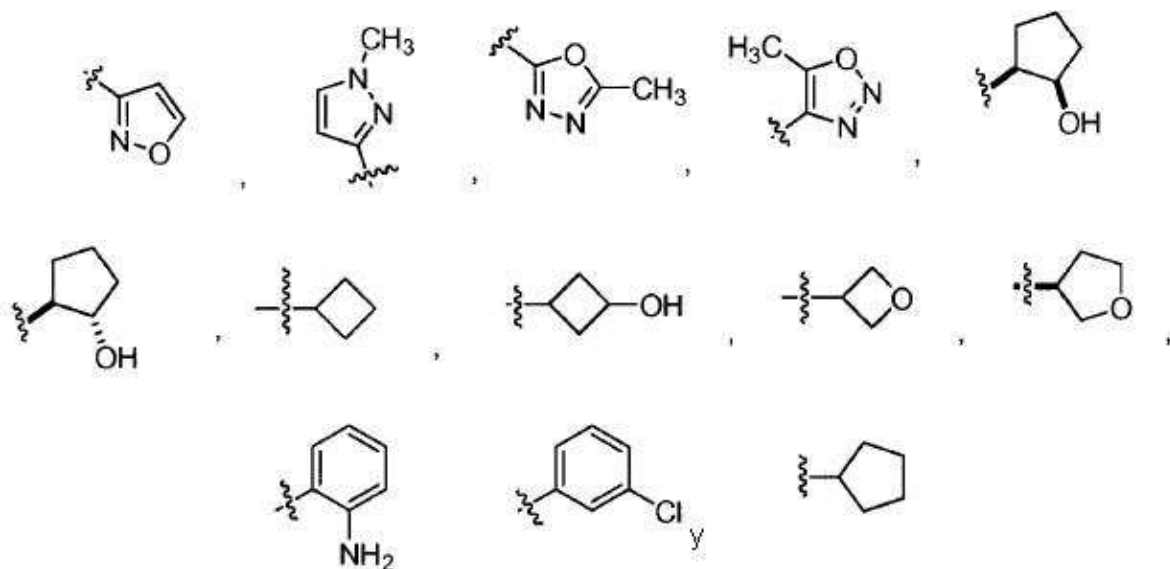
[0085] En una vigésimo quinta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la décimo novena realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-oxepanilo, 3-oxepanilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano y fenilo opcionalmente sustituidos.

[0086] En una vigésimo sexta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la vigésimo quinta realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^5 está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $\text{-NR}^q\text{R}^r$ y -OR^q .

[0087] En una vigésimo séptima realización, y en ciertos aspectos de la vigésimo quinta realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^5 está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $\text{-NR}^q\text{R}^r$ y -OR^q .

[0088] En una vigésimo octava realización, y en ciertos aspectos de la vigésimo quinta realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, R^5 se selecciona del grupo que consiste en



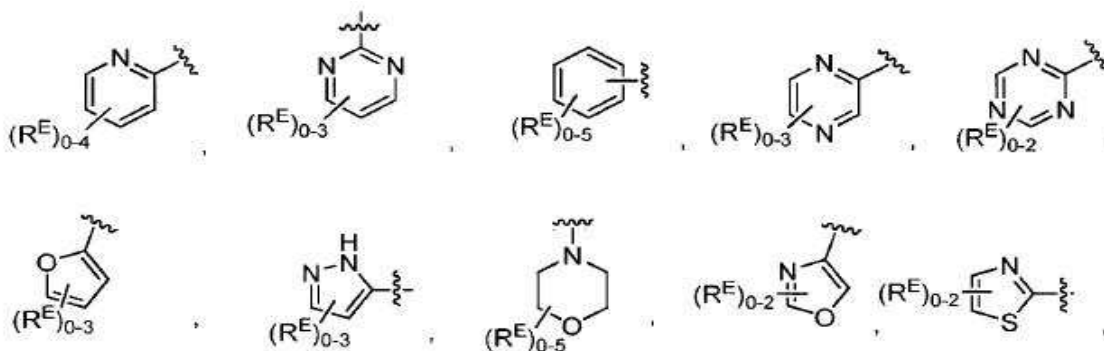


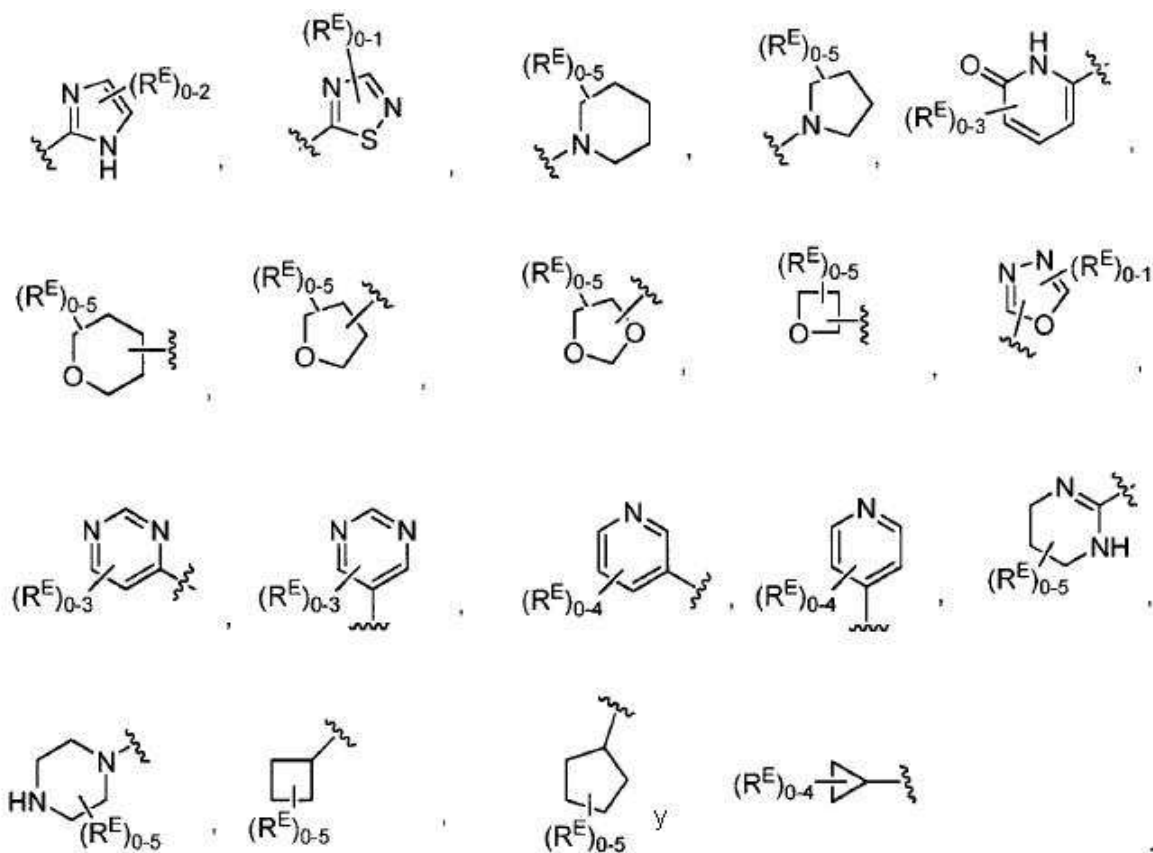
[0089] En una vigésimo novena realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda, novena, décima y trigésimo séptima realizaciones, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} ; F es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenilenilo C_{2-4} , heteroalquilenilo C_{1-4} , G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)_2-$; y los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1. En ciertos aspectos de la vigésimo novena realización, los subíndices m y p son cada uno 1. En otro aspecto de la vigésimo novena realización, el subíndice m es 0 y el subíndice p es 1.

[0090] En una trigésima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la vigésimo novena realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furanilo, triazinilo, tiadiazolilo, imidazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxolanilo, tetrahidropirimidinilo y tetrahidropirranilo opcionalmente sustituidos; F es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenilenilo C_{2-4} , heteroalquilenilo C_{1-4} , G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)_2-$; y los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1.

[0091] En una trigésima primera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la trigésima realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piperidinilo y pirrolidinilo y está sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre $-NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OR^d$, halógeno, $-R^f$ y $-CN$; F se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenilenilo C_{2-4} , heteroalquilenilo C_{1-4} , y está opcionalmente sustituido con $-OR^g$, $-NR^gR^h$ y $=O$; G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)_2-$; y los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1.

[0092] En una trigésima segunda realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la vigésimo novena realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E es un arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} seleccionado del grupo que consiste en





en los que el átomo de hidrógeno unido a uno o más vértices de nitrógeno o carbono del anillo en el anillo de arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^E .

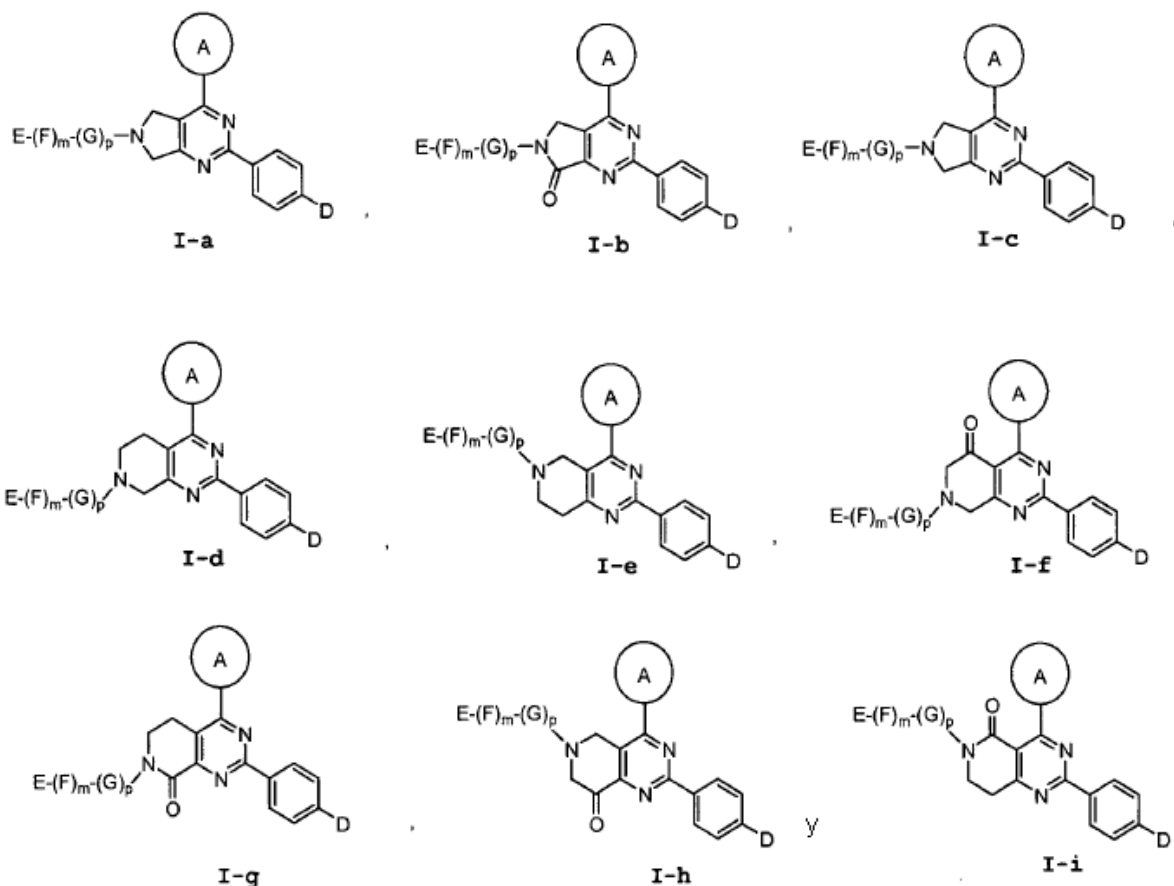
[0093] En una trigésimo tercera realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la trigésimo segunda, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E está sustituido independientemente con 0 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-NR^dR^e$, $-S(O)_2R^d$, $-R^f$, F, Cl, Br, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-NO_2$, $-OR^d$, y $-CN$; y F está sustituido independientemente con 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre $=O$, $-OR^d$, $-NR^dR^e$ y R^f .

[0094] En una trigésimo cuarta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda, novena y décima realizaciones, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos; G es $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-NHS(O)_2-$; y el subíndice m es 0 y el subíndice p es 1. En un aspecto de la trigésimo cuarta realización, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y terc-butilo opcionalmente sustituidos y G es $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-NHS(O)_2-$.

[0095] En una trigésimo quinta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda, novena, décima y trigésimo séptima realización, en compuestos de la fórmula I, W se selecciona del grupo establecido en la figura 1A, figura 1B, figura 1C, figura 1D, figura 1E y figura 1F.

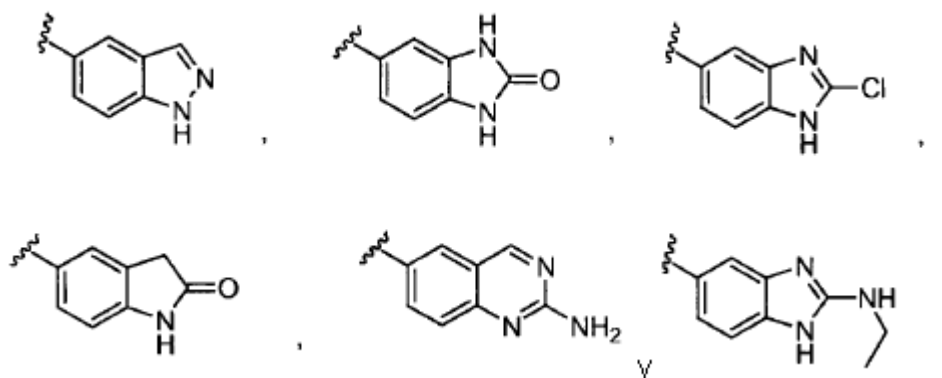
[0096] En una trigésimo sexta realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda, novena, décima y trigésimo séptima realización, en compuestos de la fórmula I, D se selecciona del grupo establecido en la figura 2A y la figura 2B.

[0097] En una trigésimo séptima realización, y por ejemplo, en ciertos aspectos de la primera, segunda y tercera realización de fórmula I, los compuestos de la presente invención se describen por una subfórmula seleccionada del grupo que consiste en:

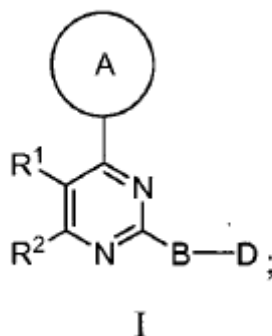


[0098] En una trigésimo octava realización, en los compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, se combinan dos sustituyentes situados en los átomos adyacentes de B para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

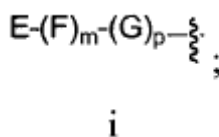
[0099] En una trigésimo novena realización, en compuestos de fórmula I o una subfórmula de la misma, el grupo D y un sustituyente situado en un átomo adyacente de B se combinan para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En ciertos aspectos de la trigésimo novena realización, el anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 ó 6 miembros formado se selecciona del grupo que consiste en imidazolidinona, pirazol, imidazol, pirrolidinona y pirimidina. En otro aspecto de la trigésimo novena, el grupo -B-D en la fórmula I tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:



[0100] En una cuatrigésima realización, de compuestos de fórmula I,



en la que A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, 3-etil-morfolin-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)R^c$, $-R^c$, halógeno, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$, en el que R^a y R^b se seleccionan cada una independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en el que opcionalmente R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros, y R^c se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} . R^1 y R^2 se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo de pirrolidina, piperidina o homopiperidina opcionalmente sustituido, en el que el átomo de nitrógeno de dicho anillo de pirrolidina, piperidina o homopiperidina está sustituido con un grupo W, en el que W está representado por la fórmula



en el que E es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; y en el que E está sustituido independientemente con de 0 a 5 sustituyentes R^E seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^dR^e$, $-SR^d$, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-R^f$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}SR^d$, $-(CH_2)_{1-4}OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)R^d$, $-(CH_2)_{1-4}NR^dC(O)R^e$, $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^f$, $-(CH_2)_{1-4}NR^dC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}OC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}S(O)_2R^d$, $-(CH_2)_{1-4}S(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}N_3$ y $-(CH_2)_{1-4}CN$; en el que R^d y R^e se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, y opcionalmente R^d y R^e , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros; R^f se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; y en el que cualquiera de dos sustituyentes situados en átomos adyacentes, o localizados en el mismo átomo de E, se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros. F es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} y heteroalquilenilo C_{1-6} ; en el que F está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes R^F seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^gR^h$, $-SR^g$, $-OR^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^h$, $-NR^gC(O)R^i$, $-OC(O)R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-OC(O)NR^gR^h$, $NR^gS(O)_2NR^gR^h$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-R^i$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}SR^g$, $-(CH_2)_{1-4}OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)R^g$, $-(CH_2)_{1-4}NR^gC(O)R^h$, $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^i$, $-(CH_2)_{1-4}NR^gC(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}OC(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}NR^gS(O)_2NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}S(O)_2R^g$, $-(CH_2)_{1-4}S(O)_2NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}N_3$ y $-(CH_2)_{1-4}CN$; en los que R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, y opcionalmente R^g y R^h , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros; R^i se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo. G es un miembro seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(=NOH)-$, $-S(O)_2-$ y $-NHS(O)_2-$. Los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1. El anillo de pirrolidina, piperidina o homopiperidina formando mediante la combinación de R^1 y R^2 está además sustituido con de 0 a 5 sustituyentes R^R seleccionados del grupo que consiste en halógeno, $-NR^jR^k$, $-SR^j$, $-OR^j$, $-C(O)OR^j$, $-C(O)NR^jR^k$, $-NHC(O)R^j$, $-OC(O)R^j$, $-R^m$, $-CN$ y $=O$, en los que R^j y R^k se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₅ y heterocicloalquilo C₃₋₅, y R^j y R^k, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo de 3 a 6 miembros; y R^m se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₅ y heterocicloalquilo C₃₋₅. B se selecciona del grupo que consiste en fenileno, piridileno, pirimidileno, piridazinileno y pirazinilina y está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes R^B seleccionados entre halógeno, -CN, -N₃, -NO₂, -C(O)ORⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -NRⁿC(O)R^o, -NRⁿC(O)NRⁿR^o, -ORⁿ, -NRⁿR^o y R^p; en los que Rⁿ y R^o se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, Rⁿ y R^o opcionalmente se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros; R^p es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇, en los que cualquiera de dos sustituyentes, sin incluir el grupo D, localizados en átomos adyacentes de B se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros. D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-CN)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-OR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-NR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³S(O)₂NR⁴R⁵ y -NR³S(O)₂R⁴, en los que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alquenilo C₂₋₆; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀, y R⁴ y R⁵, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros; y en los que R³, R⁴ y R⁵ están además sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R^D seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, -NR^qR^r, -OR^q, -SR^q, -C(O)OR^q, -C(O)NR^qR^r, -NR^qC(O)R^r, -NR^qC(O)OR^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-OR^q, -(CH₂)₁₋₄-SR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)OR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)R^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)OR^r, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄-NO₂, -S(O)R^r, -S(O)₂R^r, =O, y -R^s; en los que R^q y R^r se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀; y R^s, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; y en el que el grupo D y un sustituyente localizado en un átomo adyacente del anillo B se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 6 miembros. En ciertos aspectos de esta realización, si los subíndices m y p son ambos el número entero 0, entonces E no es alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆. En otro aspecto de esta realización, W se selecciona del grupo establecido en la figura 1A, figura 1B, figura 1C, figura 1D, figura 1E y la figura 1F. En ciertos aspectos de esta realización, D se selecciona del grupo que consiste en el grupo establecido en la figura 2A y la figura 2B.

[0101] En una cuatrigésima primera realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan del grupo de compuestos indicados en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

- 4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(3,4-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3,4-dihidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina
- 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)benzamida
- 2-(4-aminofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(2-(1H-indazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- N-(3-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- N-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona
- 1-(4-(7-acetil-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo
- 4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- N-(4-(6-bencil-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1,1-dimetil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(metilsulfonil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxipropanoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 1-(4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

- 1-(4-(6-bencil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(pirimidin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1,1-dimetil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(metilsulfonil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 10 • N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (Z)-2-ciano-1-metil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina
- 15 • 2-(4-aminofenil)-6-bencil-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona
- 1-(4-(6-benzoil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(6-(3-hidroxi-bencil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • 1-isopropil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(3-hidroxi-bencil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 25 • 1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxazol-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(6-bencil-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
- 30 • 1-etil-3-(4-(7-(1-metilpiperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (E)-2-ciano-1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina
- 35 • 1-(4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-ciclopentil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- etilcarbamato de 4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilo
- 4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de etilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • 1-etil-3-(4-(6-isonicotinoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-isonicotinoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(morfolin-4-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etil-1-metilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 55 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(2-fenilacetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-ciclopentil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo
- 1-etil-3-(4-(6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • 1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (E)-1-(4-(6-cinnamoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-metil-N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1Hbenzo[d]imidazol-2-

amina

- 1-(4-(6-(2-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(6-(4-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(fenilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 5 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de butilo
- 10 • 4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de butilo
- 4-morfolino-2-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(2-(1H-indazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 4-morfolino-2-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 15 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(2-oxomorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-(2-metilmorfolino)-7-(tiazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 20 • 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 25 • 1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- 1-(2-aminofenil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
- 30 • 1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(ciclopropilmetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- 35 • 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- 3-metil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 1,3-dimetil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 40 • 1-ciclobutil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(3-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(quinolin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-formil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 1-(4-(7-acetil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-isobutiril-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(metilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(etilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(fenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-(4-(7-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 4-(2-(2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)indolin-2-ona
- 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(2-metoxietil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-neopentilurea
- 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 6-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)quinazolin-2-amina
- 1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(6-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)urea
- 1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-etil-5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
- (S)-1-(4-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-bencil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 25 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 2-(4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(7-(3-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • (S)-1-etil-3-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

[0102] En una cuatrigésima segunda realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan del grupo de compuestos indicados en la tabla 2 siguiente.

45 Tabla 2

- (R)-1-etil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
- (R)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 55 • 2-(4-(3-(2,2-difluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 2-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo
- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico
- 65 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-morfolinopirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
- 5 • 1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-(4-(7-(4-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 10 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1 H)-ona
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(5-nitropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-cianopirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxiciclohexil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 20 • (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-nicotinil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea
- 30 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-4(1H)-ona
- 1-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(3-metiloxetano-3-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 45 • (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N,N-dimetilacetamida
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo
- 50 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoro-4-hidroxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(5-aminopirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-nitropirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 55 • (S)-3-(etilamino)-4-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona
- (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-morfolino-2-oxoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-
- 10 ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
- d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 15 il)fenil)urea
- 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-
- ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-
- 20 d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 25 il)fenil)urea
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((S)-tetrahidrofuran-
- 3-il)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 40 il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isopropilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isobutilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 45 il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxibutil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- (S)-1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 60 • (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-
- 1,2,4-triazol-5(4H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-(2-hidroxietyl)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-
- 65 butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-isopropilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 10 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea
- (S)-2-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 • (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea
- 25 • (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 30 • (S)-1-(4-(7-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,3,5-triazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 35 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(2-metil-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 45 • 1-etil-3-(4-(7-(2-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(6-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isopropilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isobutilo
- 50 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isopropilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isobutilo
- 1-etil-3-(4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • 1-(4-(7-(6-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (S)-1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxibutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (S)-1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxibutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxibutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(6-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(3-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • (S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 35 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-(hidroximetil)morfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(etilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-N-etil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetato de (S)-metilo
- 60 • (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida
- 1-(4-(7-(5-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 65 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-

butilo

- (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-(4-(8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-
- 10 terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-metilacetamida
- 15 • (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-propilacetamida
- (S)-N-ciclobutil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-N-ciclopentil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • ácido (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acético
- (S)-1-(4-(7-(2-aminoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-((R)-2-aminopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-((R)-2-aminobutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirrolidin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • 1-etil-3-(4-(7-(2-(metilamino)propanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 • (S)-6-bromo-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
- 1-(4-(7-((S)-2-aminobutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 35 • (S,E)-2-ciano-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina
- 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-(4-(7-((S)-2-aminopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 40 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-(4-(7-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 55 • (S)-6-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-N,N-dietil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-1-(4-(7-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 65 • 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

- (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-2-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 • (S)-6-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- 2-(4-(2-amino-5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 10 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-il)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • 1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1 H)-ona
- (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1 H)-ona
- 20 • 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-ciclopentil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(4-metiltiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • (S)-1-(4-(7-ciclohexil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • 1-etil-3-(4-(7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-6-(5-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • 1-(4-(7-(6-ciclopilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 45 • 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(3-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(etilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(isopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(5-cianotiazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(isobutilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (S)-6-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-

- il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea(S)-1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 5 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-7-etil-4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona
 - 10 • 1-(4-((R)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-etil-3-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-((R)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-((S)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 15 • 1-(4-((R)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-(4-((S)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(propilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 20 • (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(4-(7-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 25 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(trifluorometilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-(4-(7-(3,3-dimetilbutil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - (S)-1-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea
 - (S)-1-(4-(7-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea
 - 30 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(4-((S)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 35 • (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 6-(4-((R)-4-(S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
 - 6-(4-((S)-4-(S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
 - 1-(4-((R)-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-(4-((S)-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 40 • 1-(4-((R)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-(4-((S)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 45 • (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído
 - (S)-6-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
 - (S)-6-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
 - 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 50 • (S)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 55 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-neopentil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-6-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
 - 60 • 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
 - (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-5-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
 - (S)-5-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
 - 65 • (S)-2-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-6,8-dihidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea

- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-formil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-(4-(7-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-(2-aminoetil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxil-2-metilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,2-difluoroetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-oxetan-3-ilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 5-metil-N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina
- (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-terc-butoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-((S)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-((R)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)urea
- 4-(3-metilmorfolino)-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-6-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)quinolin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-ciclopropiletil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea
- (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea
- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-
- 10 etilurea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-
- etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 15 il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-
- il)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-
- 20 2-il)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-6,8-dihidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de
- (S,E)-terc-butilo
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de
- (R,E)-terc-butilo
- 25 • 8-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-
- terc-butilo
- 8-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-
- terc-butilo
- (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • 1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 35 il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-
- 40 il)urea
- 2-(3-(hidroximetil)-4-metoxifenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-
- butilo
- (S)-1-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metoxipropil-2-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(3-dimetilmorfolino)-7-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(1H-imidazol-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-
- 50 butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(7-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-etoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 60 il)fenil)-3-etilurea
- 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-
- butilo
- 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-
- butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(7-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 65 il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-etil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxiopropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metoxipropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 5 • (S)-4-(2-(1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(metilsulfonil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 10 • 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-(4-(7-(2-cianoetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(1H-indol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 20 • 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-N-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- (S)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-fluoropropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)propanoato de (S)-metilo
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-(2-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 40 • (S)-4-(2-(1H-indol-5-il)-7-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 45 • 2'-(4-(3-etilureido)fenil)-4'-morfolino-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-6'(8'H)-carboxilato de alilo
- 1-etil-3-(4-(6'-metil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 50 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 55 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-(4-(7-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 65 • (R)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea

etilurea

- 1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 5 • (S)-1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 10 • (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-fluoropropil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetan-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • (R)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6'-etil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(6'-etil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 35 • (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-oxociclohex-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpiridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 1-etil-3-(4-(4-(2-(metoximetil)morfolino)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metilazetidín-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-oxociclopent-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-metoxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- 8-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(azetidín-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

[0103] En una cuatrigésima tercera realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan del grupo indicado en la figura 3A, figura 3B, figura 3C, figura 3D y la figura 3E.

[0104] En una cuatrigésima cuarta realización, y en ciertos aspectos de la primera, segunda, tercera o novena realización, el anillo A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, 3-(S)-metil-morfolin-4-ilo, 3-

(S)-etil-morfolin-4-ilo.

[0105] Las diversas combinaciones de las realizaciones de los elementos indicados (por ejemplo, R^1 , R^2 , A, B y D) en la Fórmula I descrita anteriormente, se proporcionan con fines ilustrativos únicamente, es decir, para ilustrar ciertos subgrupos de compuestos de la presente invención, y no pretenden excluir otras combinaciones. De hecho, un experto en la materia reconocería otra combinación de las realizaciones de los elementos indicados de la fórmula I (por ejemplo, R^1 , R^2 , A, B y D) descritos anteriormente y también se encuentran en el alcance de la presente invención.

[0106] También se encuentra en el alcance de la presente invención los productos metabólicos in vivo de la fórmula I descrita en el presente documento o cualquier subgrupo (por ejemplo, Fórmula I-a a Fórmula I-I; y Fórmula I-A a Fórmula I-S) o especies de las mismas. La presente invención incluye metabolitos de compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

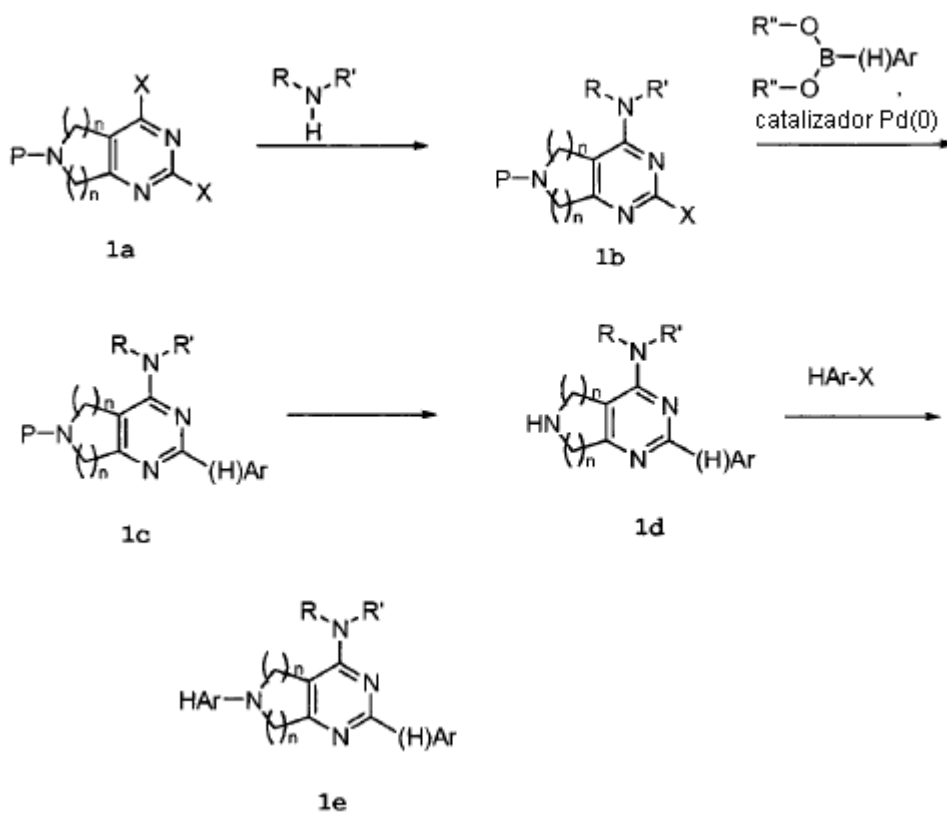
[0107] También se encuentra en el alcance de la presente invención profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I descrita en el presente documento o cualquier subgrupo (por ejemplo, Fórmula I-a a Fórmula I-I; y Fórmula I-A a Fórmula I-S) o especies de las mismas.

[0108] II.B SÍNTESIS DE COMPUESTOS

[0109] Tal como se muestra en la sección de ejemplos siguiente, existe una variedad de rutas sintéticas mediante las cuales un experto en la materia puede preparar compuestos e intermedios de la presente invención. El esquema 1 muestra diversos métodos para la preparación de compuestos de la invención. En cada uno de los esquemas descritos a continuación, P o P' representa cada uno un grupo protector, Q es un heteroátomo, X es un grupo saliente, tal como un halógeno, (H)Ar es un grupo arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con sustituyentes no interferentes. HAr es un grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con sustituyentes no interferentes, el subíndice n, en cada caso, es independientemente un número entero de 0 a 2, y los sustituyentes no interferentes se proporcionan como -R, -R', -R'' y -R''', en que -R y -R' se combinan para formar un anillo heterocíclico que comprende un átomo de oxígeno; o se combinan cualquiera de dos grupos R para formar un anillo.

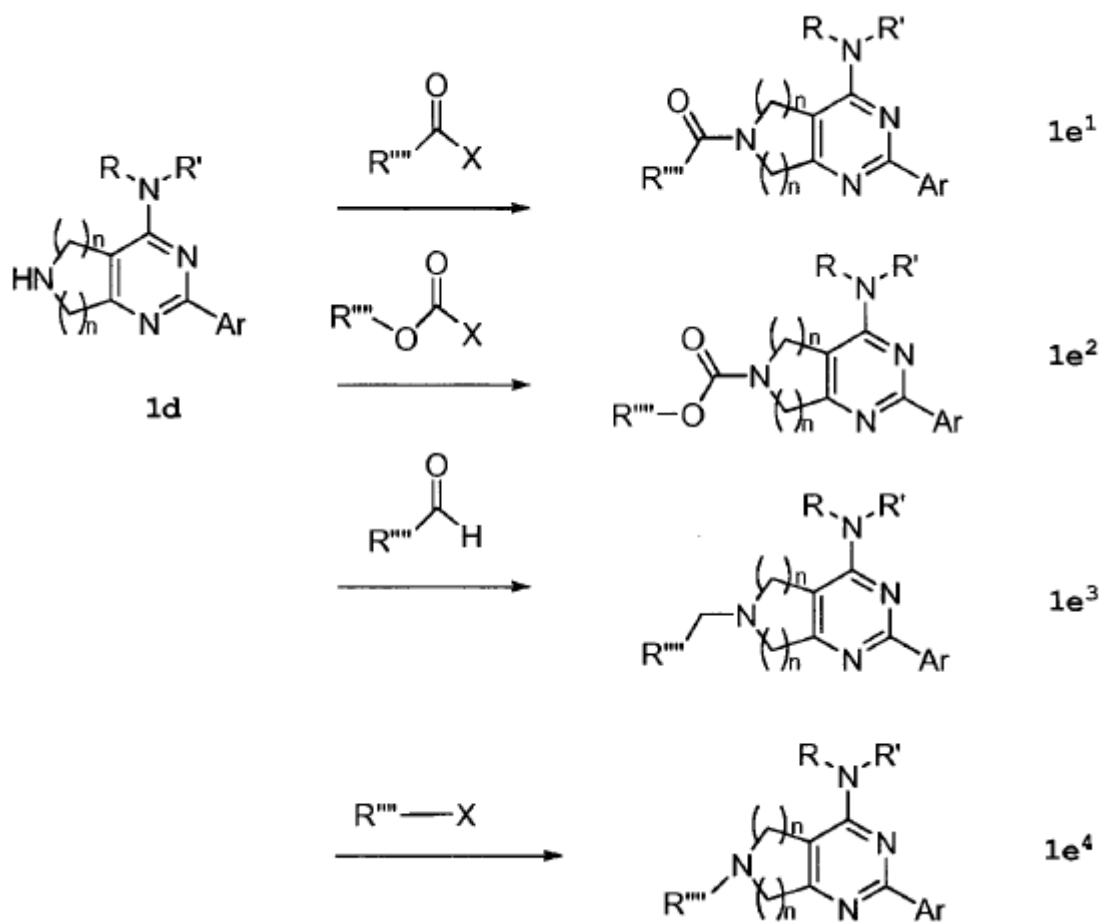
[0110] El esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de la invención en que se pueden utilizar las condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para mediar en el acoplamiento de la pirimidina 1b a un éster de aril boronato/ácido borónico para producir derivados de pirimidina 1c sustituidos con 2-arilo. Para una revisión detallada de los procedimientos de acoplamiento de Suzuki, véase Suzuki, A. J. Organometallic Chem.1999, 576, 147-168. La desprotección de 1c para eliminar un grupo protector (P) amino proporcionará el producto de amina secundaria 1d, que se puede utilizar posteriormente en una reacción de sustitución nucleofílica con HAr-X, en presencia de una base débil, por ejemplo, base de Hunig, trietilamina, piridina, K_2CO_3) para proporcionar el compuesto 1e.

Esquema 1



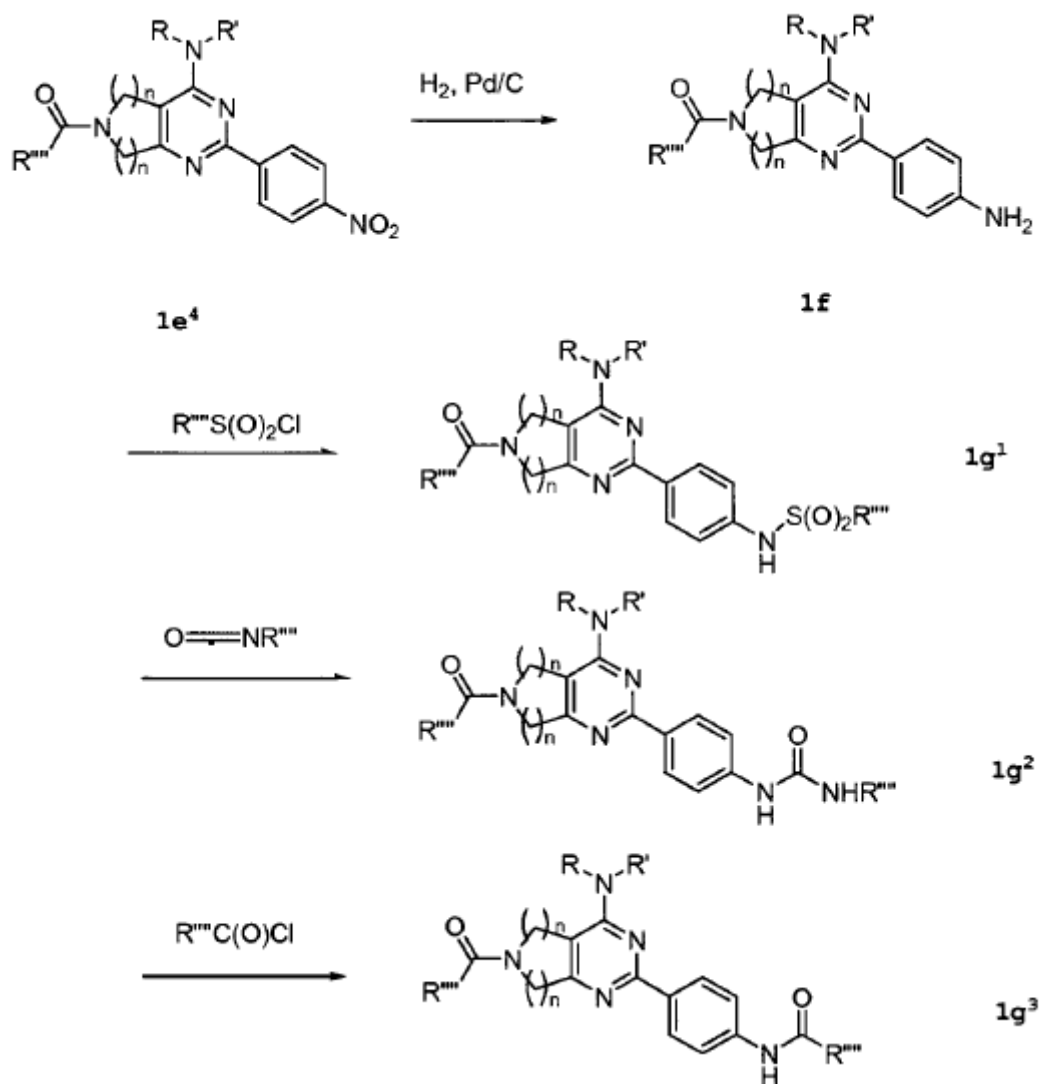
[0111] El esquema 2 ilustra varios métodos para sustituir en el átomo de nitrógeno secundario de 1d. Por ejemplo, la reacción de 1d con un haluro de acilo en presencia de una base débil, tal como trietilamina, proporcionará el producto amida 1e¹; la reacción de 1d con un derivado de cloroformiato en presencia de una base proporcionará el carbamato 1e²; la reacción de 1d con un aldehído en condiciones de alquilación reactiva proporcionará la amina terciaria 1e³, la reacción de 1d con R'''-X, en la que X es un grupo saliente proporcionará el producto 1e⁴.

Esquema 2



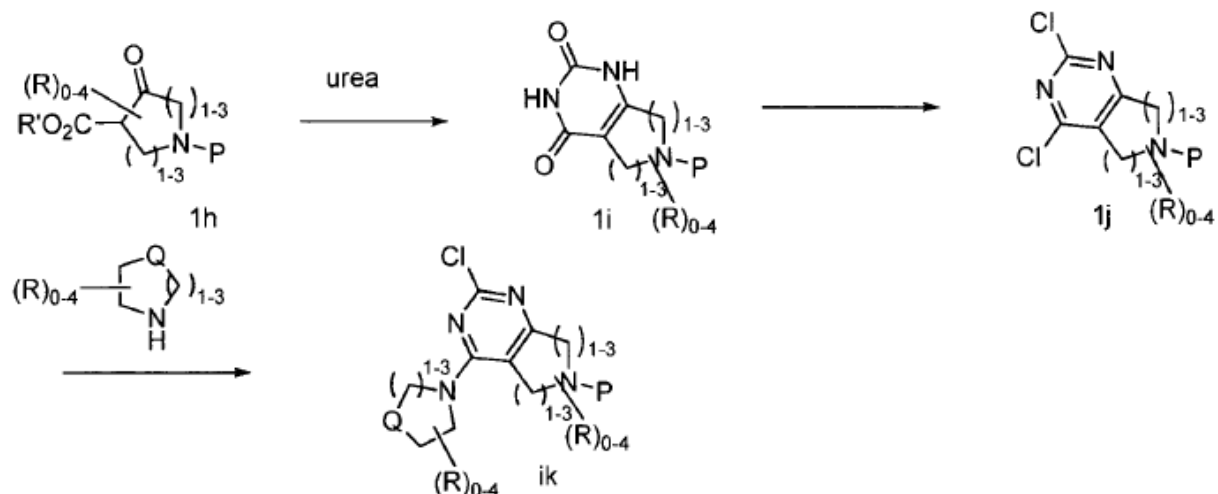
[0112] El esquema 3 ilustra varios métodos para derivatizar el grupo Ar localizado lejos de la posición 2 del anillo de pirimidina. Tal como se muestra aquí, la hidrogenación de un compuesto nitro $1e^4$ proporcionará un derivado de amina primaria libre $1f$. El compuesto $1f$ puede entonces reaccionar con varios electrófilos, por ejemplo, cloruro de sulfonilo, isocianatos, haluro de acilo, respectivamente, para proporcionar las correspondientes, sulfonamida $1g^1$, urea, $1g^2$ y amida $1g^3$.

Esquema 3



[0113] El esquema 4 ilustra un método para preparar intermedios de pirimidinas fusionadas a N-heterociclo útiles para preparar compuestos de la invención. En el esquema 4, se puede condensar un beta-cetoéster N-heterocíclico con urea para formar el producto del anillo de pirimidin-diona 1i. El compuesto 1i se puede convertir en el producto dicloro 1j tras el tratamiento con un agente clorante, tal como, por ejemplo, POCl₃. El desplazamiento del grupo cloruro en el compuesto 1j con una amina N-heterocíclica puede producir el compuesto 1k. En el esquema 4, dos casos de un grupo R en un reactivo/producto se combinan opcionalmente para ser un anillo. De este modo, por ejemplo, en ciertos compuestos representados por el compuesto 1h, se pueden combinar dos grupos R para formar un anillo. Por lo tanto, el compuesto 1h también representa variantes bicíclicas y espirocíclicas del compuesto 1h. El compuesto 1k se puede elaborar posteriormente en otros compuestos de la presente invención mediante procesos descritos en los esquemas 1, 2 y 3 y en los ejemplos del presente documento.

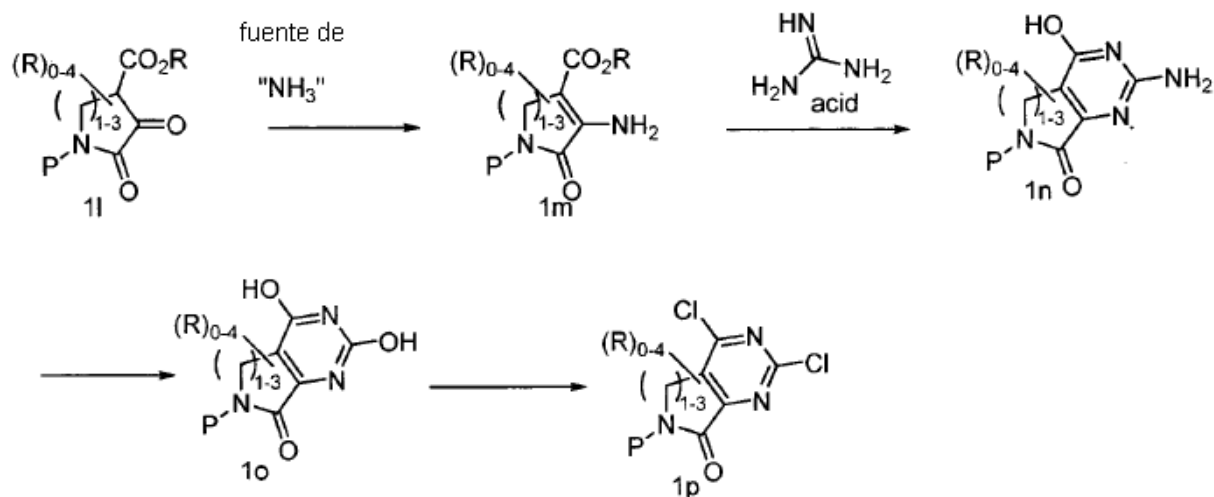
Esquema 4



[0114] El esquema 5 ilustra un método para preparar ciertos intermedios de piridina fusionada a N-heterociclo útiles para la preparación de compuestos de la presente invención. El grupo carbonilo de compuestos diceto-éster 1l se puede condensar con amoníaco (por ejemplo, a partir de formiato de amonio) para producir el compuesto 1m, que puede reaccionar con diazotizado utilizando nitrato de sodio para producir el producto de dihidroxipirimidina 1o. La cloración del compuesto 1o utilizando, por ejemplo POCl_3 , puede producir el producto de pirimidina fusionada a N-heterociclo 1p. En el esquema 5, dos casos de un grupo R en un reactivo/producto se combinan opcionalmente para ser un anillo. De este modo, por ejemplo, en ciertos compuestos representados por el compuesto 11, se pueden combinar dos grupos R para formar un anillo. Por lo tanto, el compuesto 1l también representa variantes bicíclicas y espirocíclicas del compuesto 11.

[0115]

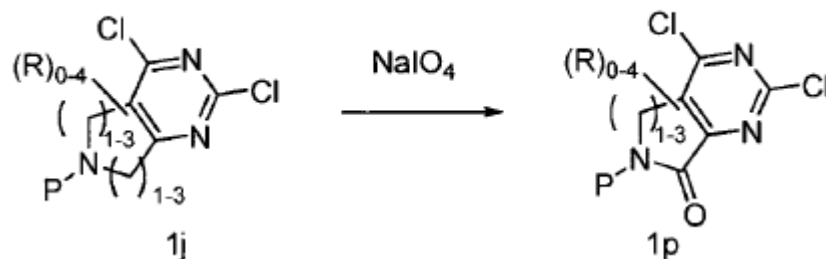
Esquema 5



[0116] Tal como se muestra en el esquema 6, el producto de pirimidina fusionada a N-heterociclo 1p también se puede preparar mediante la oxidación bencílica directa del compuesto 1j, utilizando un oxidante adecuado, tal como

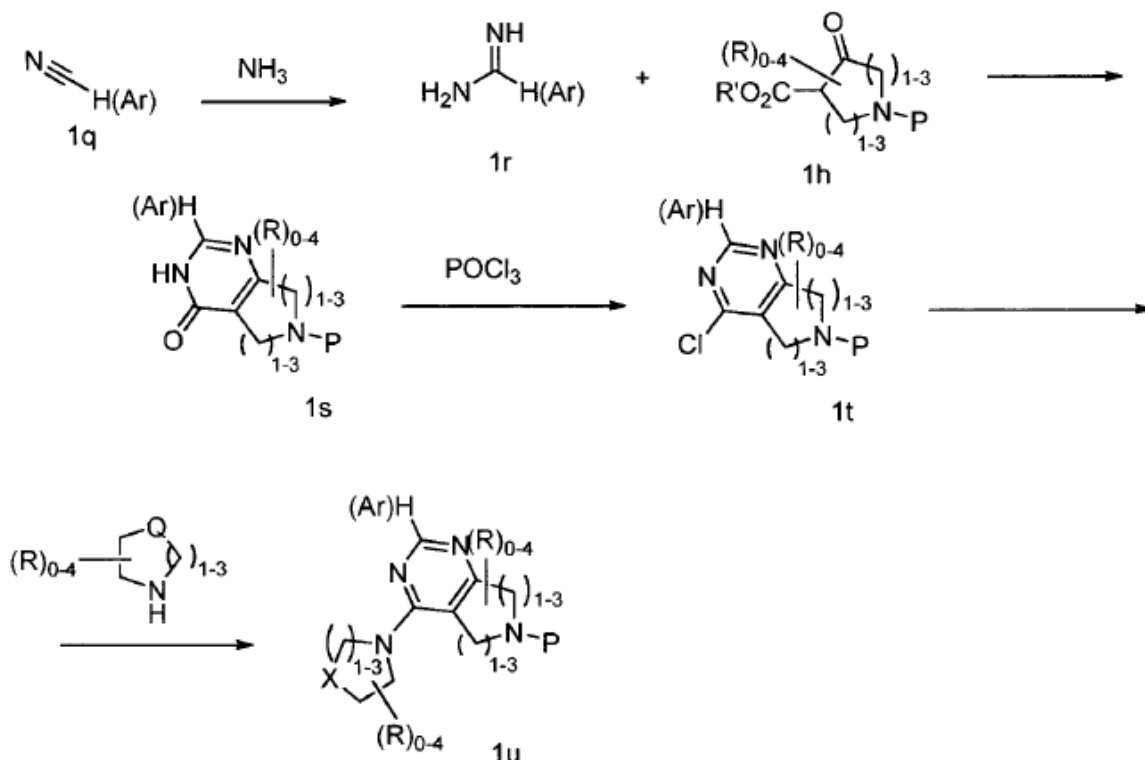
periyodato de sodio.

Esquema 6



[0117] El esquema 7 ilustra un método sintético para preparar pirimidinas fusionadas a N-heterociclo de la invención. Tal como se representa aquí, se puede hacer reaccionar un cianuro de arilo o heteroarilo 1q con amoníaco para producir el compuesto de aril o heteroaril amidina 1r que a continuación se puede condensar con el beta-cetoéster 1h para producir el producto de 2-aril o 2-heteroaril pirimidinona 1s que se puede clorar para producir el compuesto 1t. El desplazamiento del grupo cloruro en 1t con una amina heterocíclica proporcionará los productos sustituidos 4-N-heterocíclico, es decir, el compuesto 1u. En el esquema 7, dos casos de un grupo R en un reactivo/producto están opcionalmente combinados para ser un anillo. De este modo, por ejemplo, en ciertos compuestos representados por el compuesto 1h, dos grupos R se pueden combinar para formar un anillo. Por lo tanto, el compuesto 1h también representa variantes bicíclicas y espirocíclicas del compuesto 1h.

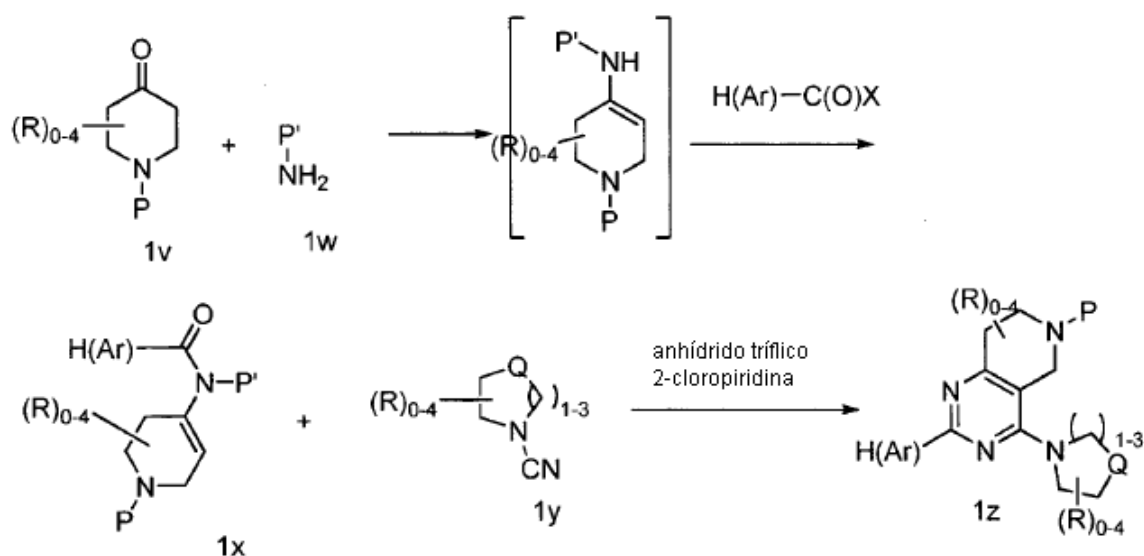
Esquema 7



[0118] Tal como se muestra en el esquema 8, los compuestos de pirimidina fusionados a N-heterociclo de la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento modificado descrito por Movassaghi y Hill, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (44), 14254-14255, en que una cetona, tal como la piperidona 1v, se hace reaccionar con la amina protegida $P'-\text{NH}_2$ para formar un intermedio de enamina que se acila con un reactivo acilante arilo o heteroarilo, tal como, por ejemplo, un cloruro de para-nitro benzoílo, para formar la acil-enamina 1x. El compuesto 1x se puede hacer reaccionar con un compuesto N-ciano-heterocíclico 1y en presencia de anhídrido trifílico y 2-cloropiridina para formar el producto de pirimidina fusionado a N-heterociclo 1z. En el esquema 8, dos casos de un grupo R en un reactivo/producto están opcionalmente combinados para ser un anillo. De este modo, por ejemplo, en

ciertos compuestos representados por el compuesto 1v o 1y, dos grupos R, si están presentes en 1v o 1y, se pueden combinar para formar un anillo. Por lo tanto, los compuestos 1v y 1y también representan variantes bicíclicas y espirocíclicas de los compuestos 1v y 1y.

Esquema 8



[0119] III COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0120] Además de uno o más de los compuestos proporcionados anteriormente (o estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos o sales farmacéuticamente aceptables, o profármacos de los mismos), las composiciones para modular la actividad de mTOR en humanos y animales contendrán habitualmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticos.

[0121] El término "composición", tal como se utiliza en el presente documento, pretende comprender un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

[0122] A efectos de utilizar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica estándar como composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) en asociación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0123] Una formulación habitual se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales, tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y objetivo para el que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan, en general, en base a los disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS) a administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Entre los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, ayudantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

[0124] Las formulaciones se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica general (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. Un compuesto de la presente invención se formula habitualmente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para permitir la complacencia del paciente con la pauta prescrita.

[0125] La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación se pueden envasar en una serie de maneras que dependen del método utilizado para administrar el fármaco. En general, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales, tales como botellas (plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje seguro para evitar un acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir avisos apropiados.

[0126] Las formulaciones farmacéuticas de un compuesto de la presente invención se pueden preparar para varias rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. La formulación se puede producir mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero pueden variar desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada.

[0127] Una compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) para utilizar en el presente documento es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones a utilizar para la administración in vivo deben ser estériles. Dicha esterilización se realiza fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estéril.

[0128] Un compuesto de la invención se puede almacenar normalmente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

[0129] Una composición farmacéutica de la invención se formulará, dosificará y administrará de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, pautas, evolución, vehículos y ruta de administración, consistente con una buena práctica médica. Los factores para considerar en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero particular en tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de liberación del agente, el método de administración, la pauta de administración, y otros factores conocidos para los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar estará regida por dichas consideraciones, y es la mínima cantidad necesaria para vitar, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad está preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el huésped o hace que el huésped ser significativamente más susceptible al sangrado.

[0130] Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial de un compuesto inhibidor de la invención administrado parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, concretamente aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial habitual de compuesto utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

[0131] Los diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como, cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol, 3-pentanol, y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos de aminoácidos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metales (por ejemplo, complejos de Zn-proteína), y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN, o polietilenglicol (PEG). Un principio activo farmacéutico de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a,

I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) también puede estar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, and Philadelphia, PA.

[0132] Se pueden preparar preparaciones de liberación controlada de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S). Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación controlada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación controlada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(vinilalcohol), poliláctidos (patente de EE.UU. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli-ácido D-(-)-3-hidroxi-bútrico.

[0133] Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las rutas de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el sector de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Dichos métodos incluyen la etapa poner en contacto el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante el contacto uniforme e íntimo del principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, se conforma el producto.

[0134] Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) adecuado para la administración oral se pueden preparar como unidades discretas, tales como pastillas, cápsulas, píldoras o comprimidos, que contienen cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención.

[0135] Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante la compresión en una máquina adecuada del principio adecuado en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o ranurar y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos.

[0136] Para el uso oral se pueden preparar comprimidos, pastillas, pastillas de chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a efectos de proporcionar una preparación palatable. Son aceptables comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos se pueden recubrir o no mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material para retrasar el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

[0137] Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad de, por ejemplo, el 0,075 al 20% p/p. Cuando se formula en una pomada, el principio activo se puede utilizar con una base de pomada parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0138] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que

tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que aumente la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0139] La fase acuosa de las emulsiones de la invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulsionante, de manera deseable comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizante o estabilizantes forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para utilizar en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

[0140] Las suspensiones acuosas de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfatido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0141] Una composición farmacéutica de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S) puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos o disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden utilizar convenientemente aceites fijados estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este objetivo, se puede utilizar cualquier aceite fijado blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, se pueden utilizar igualmente en la preparación de inyectables.

[0142] La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo destinada a la administración oral para humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 mg del principio activo por mililitro de solución a efectos de que tenga lugar una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/hora.

[0143] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del supuesto receptor; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0144] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica para el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferiblemente en dichas formulaciones en una concentración de de aproximadamente de 0,5 a 20% p/p, por ejemplo aproximadamente de 0,5 a 10% p/p, por ejemplo aproximadamente de 1,5% p/p.

[0145] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprende el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues

bucales que comprende el principio activo en un portador líquido adecuado.

[0146] Las formulaciones para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0147] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal presentan un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micras en incrementos de micras, tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar según métodos convencionales y se pueden liberar con otros agentes terapéuticos, tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos descritos anteriormente.

[0148] Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizadores que contienen, además del principio activo, dichos portadores conocidos en la técnica como apropiados.

[0149] Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

[0150] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R I-S) tal como se define anteriormente junto con, por tanto, un portador veterinario. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el objetivo de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que en cualquier caso son inertes o aceptables en el sector veterinario y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar parenteralmente, oralmente o mediante cualquier otra ruta deseada.

[0151] IV MÉTODOS DE UTILIZACIÓN

[0152] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo que inhibe la actividad de quinasa de mTOR. En una realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo inhibe la actividad de mTORC1 y mTORC2. En otra realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P e I-Q), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, inhibe la actividad de mTORC1. En otra realización, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, inhibe la actividad de mTORC2. En cada una de las realizaciones anteriores, en un aspecto particular, un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, se formula como una composición farmacéutica.

[0153] La presente invención describe además un método de inhibición de la actividad de mTOR en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. Dicho método se puede realizar in vitro o in vivo.

[0154] Un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, es útil para el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos que incluyen, pero sin limitación, las caracterizadas por la sobreexpresión de PI3K quinasas, por ejemplo, la quinasa mTOR. Por consiguiente, la presente invención da a conocer métodos de tratamiento de enfermedad o condiciones que se pueden tratar mediante la inhibición de la quinasa mTOR. En una

realización, el método comprende administrar a un mamífero con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.

En la realización anterior, en un aspecto particular, se formula un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo como una composición farmacéutica.

[0155] Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada a la condición a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la ruta oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión, o en cualquier caso poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se entenderá que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Cuando el compuesto administra oralmente, se puede formular como una pastilla, cápsula, comprimido, etc., con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra parenteralmente, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.

[0156] Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la pauta de dosificación y administración. Cuando se administran oralmente, la pastilla, cápsula o comprimido se pueden ingerir diariamente o menos frecuentemente durante un período de tiempo específico. La pauta se puede repetir durante un número de ciclos de terapia.

[0157] Las enfermedades y condiciones tratables según los métodos descritos por la invención incluyen, pero sin limitación, cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis,estenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, condiciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructores de huesos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad del hígado, condiciones inmunológicas patológicas que implican la activación de células T y trastornos del SNC en un paciente. En una realización, se trata un paciente humano con un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-Q, I-R e I-S) y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto de la invención está presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la quinasa mTOR.

[0158] Los cánceres que se pueden tratar según los métodos descritos por la invención incluyen, pero sin limitación, mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula grande, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

[0159] Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar según los métodos descritos por la invención incluyen, pero sin limitación, estenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca congestiva.

[0160] La enfermedad neurodegenerativa que se puede tratar según los métodos descritos por la invención incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad del glutamato e hipoxia.

[0161] Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar según los métodos descritos en la invención incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, y reacciones de hipersensibilidad retrasada.

[0162] Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en el

tratamiento de las enfermedad o condiciones aquí descritas en un mamífero, por ejemplo, un humano, que padece dicha enfermedad o condición.

[0163] En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, en que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula grande, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

[0164] En ciertos aspectos de la realización anterior, el cáncer se selecciona entre mama, NSCLC, carcinoma de célula pequeña, carcinoma de hígado, trastornos linfoides, sarcoma, colon-recto, recto, ovario, riñón y leucemia.

[0165] También se proporciona la utilización de un compuesto de la invención, o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones aquí descritas en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo, un humano, que padece dicho trastorno (por ejemplo, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, aquí descritas).

[0166] Se describe un método de inhibición de la actividad de quinasa de mTOR en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o una subfórmula de la misma.

[0167] En una realización, se utiliza un compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-i, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L, I-M, I-N, I-O, I-P, I-Q, I-R e I-S), o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco del mismo, como agente anticáncer o como agente adjunto para el tratamiento del cáncer en una terapia de combinación. Un experto en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato trata o no una condición cancerosa para cualquier tipo de célula particular, ya sea solo o en combinación. En ciertos aspectos de esta realización, los compuestos de la presente invención se utilizan conjuntamente con otras terapias, incluyendo la cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia, para el tratamiento del cáncer.

[0168] Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anticancerígenos: (a) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como, agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, 5 carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, improsulfán, piposulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolato, tales como fluoropirimidinas, como 5 fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, y fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, vinca alcaloides, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides, como taxol y taxotero e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina); (b) agentes citostáticos, tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromataza (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) inhibidores de 5-alfa-reductasa, tales como finasteride; (c) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src quinasa, como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilina)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa o anticuerpos para heparanasa); (d) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo de factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento descritos por Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pág. 11-29), Avastin®; dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosinas de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZDI 839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib (Tarceva®), OSI 774) y

6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3- morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa de erBB2, tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas, tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de las quinasas PI3K (GDC-0941, GDC0980), MEK (por ejemplo PD 325901, GDC-0973) AKT y/o mTOR (rapamicina), inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de la quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento de tipo insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1 152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4; (e) agentes del daño vascular, tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213; (g) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que se dirigen a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras; (h) estrategias de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, estrategias para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, estrategias GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos con genes), tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana de nitroreductasa y estrategias para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; (i) estrategias de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, estrategias ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que utilizan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que utilizan líneas celulares de tumores transfectadas con citoquinas y estrategias que utilizan anticuerpos anti idiotípicos; (j) inhibidores de proteosomas, tales como Velcade®; y (k) inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 (por ejemplo, ABT-263, ABT-737, obatoclax).

[0169] La terapia de combinación se puede administrar como una pauta simultánea o secuencia. Cuando se administra de manera secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en las que preferiblemente existe un periodo de tiempo en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

[0170] Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriormente son aquellas que se utilizan actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del nuevo agente recién identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

[0171] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos se utilizan juntos es superior a la suma de los efectos que resulta de utilizar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) coformulan y administran o liberan simultáneamente en una formulación combinada de dosis unitarias; (2) liberan mediante la alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante alguna otra pauta. Cuando se libera en una terapia de alternancia, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan de manera secuencial, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas diferentes, pastillas o cápsulas separadas o en infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra de manera secuencial, es decir, en serie, una dosis eficaz de cada principio activo, mientras que en una terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran conjuntamente.

[0172] V EJEMPLOS

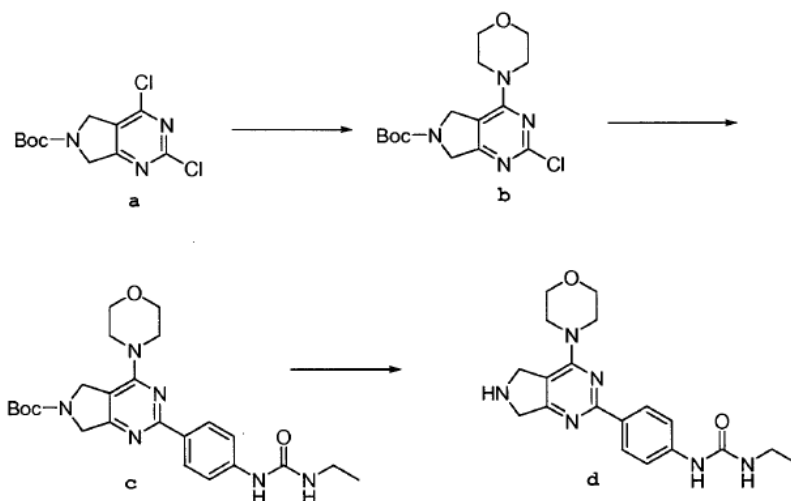
[0173] Las reacciones químicas en los ejemplos descritos se pueden adaptar fácilmente para preparar un conjunto de otros inhibidores de mTOR de la invención, y se estima que los métodos alternativos para la preparación de los compuestos de la presente invención se encuentran en el alcance de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención se puede realizar de manera satisfactoria mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección apropiada de grupos de interferencia, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o mediante la realización de modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. De manera alternativa, se reconocerán otras reacciones aquí descritas o conocidas en la técnica como aplicables para la preparación de otros compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, pero no para limitarla.

[0174] En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones indicadas a continuación se realizaron, en general, bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y las matraces de reacción se ajustaron habitualmente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de la jeringa. Los objetos de vidrio se secaron en el horno y/o se secaron con calor. Ciertas reacciones se llevaron a

cabo utilizando un reactor microondas estándar disponible comercialmente en Biotage Corporation o CEM Corporation. Se realizó una cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Aguas); o de manera alternativa, se llevó a cabo una cromatografía en columna utilizando un sistema de cromatografía ISCO (Fabricante: Teledyne ISCO) que tenía una columna de gel de sílice. Se registraron los espectros de ^1H RMN en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz. Los espectros de ^1H RMN se obtuvieron soluciones deuteradas de CDCl_3 , $\text{D}_6\text{-DMSO}$, CH_3OD o $\text{D}_6\text{-acetona}$ (indicados en ppm), utilizando cloroformo como el patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican multiplicidades de pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se indican, se describen en Hertz (Hz). Cuando es posible, la formación del producto en las mezclas de reacción se monitorizó mediante LC/MS en un LC de la serie Agilent 1200 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo 6140 utilizando una columna C18 Supelco Ascentis Express con una gradiente lineal de 5%-95% acetonitrilo/agua (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) en 1,4 minutos y mantenido a 95% durante 0,3 minutos, o en un PE Sciex API 150 EX utilizando una columna C18 monolítica Phenomenex DNYC con una gradiente lineal de 5%-95% acetonitrilo/agua (con ácido trifluoroacético al 0,1% en cada fase móvil) en 5 minutos y mantenido a 95% durante 1 minuto. Todas las abreviaturas utilizadas para describir reactivos, condiciones de reacción o equipos están en concordancia con las definiciones establecidas en la "Lista de abreviaturas y acrónimos estándar" publicada anualmente por el Journal of Organic Chemistry (una revista de la American Chemical Society). Ciertas abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario: MeOH = Metanol, DMSO = dimetilsulfóxido, LDA = diisopropilamida de litio, MsCl = cloruro de mesilo, Hex = hexano(s), EtOAc o EA = acetato de etilo, DCM = diclorometano, RT o r.t. = temperatura ambiente, Boc = terc-butoxicarbonilo, DMF = dimetilformamida, (RP)HPLC = cromatografía líquida de alta presión (fase inversa), EDC = -Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, HOBT = hidroxibenzotriazol, DIPEA = diisopropiletilamina, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio, TFA = ácido trifluoroacético, AcOH = ácido acético, Hep o Hept = heptano, IPA = isopropil alcohol, PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio, SFC = cromatografía de fluido supercrítico.

Ejemplo 1

[0175]



[0176] Etapa 1 - Síntesis de b: A una mezcla de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,1 mmol) e i-PrN₂Et (1,4 ml, 8,3 mmol) en isopropanol (8 ml) se añadió morfolina (0,430 ml, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se acabó la reacción ($\approx$ 1 hora). La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (40% EA/Hex) para producir 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (b) (1,378 g, 98%).

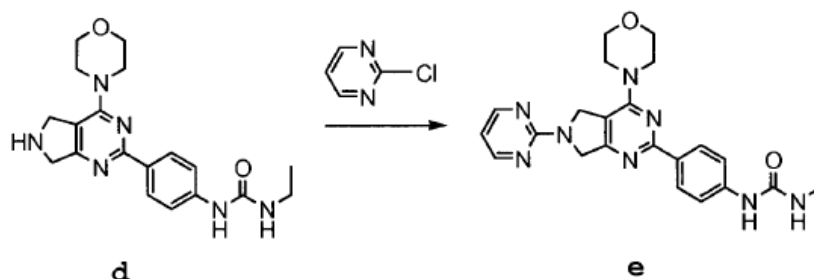
[0177] Etapa 2 - Síntesis de c: Se mezclaron el compuesto b (0,366 mmol), éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico (0,439 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,022 mmol), KOAc aq. 1 M (0,55 ml), Na₂CO₃ aq. 1 M (0,55 ml) y MeCN (2 ml) en un tubo de reacción en microondas. La mezcla se calentó en un reactor microondas a 120°C durante 25 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y el extracto orgánico combinado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (40% EA/Hex) para producir 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (c) (149 mg, 83%): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, J = 8.7, 2H), 7.38 (d, J = 8.8, 2H), 7.10 (d, J = 8.6, 1H), 6.81 (d, J = 8.8, 1H), 4.78 (s,

2H), 4.57 (s, 2H), 3.93 - 3.59 (m, 8H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 469 (M+H)⁺.

[0178] Etapa 3 - Síntesis de d: Se disolvió el 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (c, 1,74 mmol) en diclorometano (5 ml) y a continuación, se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron isopropanol y tolueno y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno dos veces más. Se añadieron metanol y cloruro de metileno (4 ml cada uno) al residuo resultante, a continuación se añadió carbonato PS (2,5-3,5 mmol N/gramo de resina, 1,45 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el pH llegó a >7 (≈ 1 hora). La mezcla se filtró, la resina se lavó con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar la 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea como una amina libre, que se utilizó en la siguiente etapa. Se purificó una alícuota mediante HPLC de fase inversa para producir el producto puro deseado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.9, 2H), 7.50 (d, J = 8.9, 2H), 6.38 - 6.08 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.72 (s, 8H), 3.24 - 3.03 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

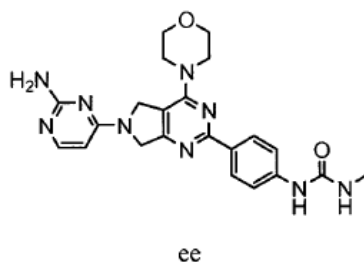
[0179]



[0180] Síntesis del compuesto e: Se mezclaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (d, 0,15 mmol), cloropirimidina (0,21 mmol) e i-PrN₂Et (0,6 mmol) en DMF (0,6 ml) en un tubo de reacción en microondas. La mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DMF. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (e): ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8, 2H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 6.77 (t, J = 2.5, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.78 (m, 8H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 1.26 (t, J = 6.9, 3H); LC-MS: m/z = + 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

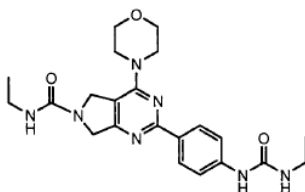
[0181]



[0182] Síntesis de 1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ee): El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2, mediante la sustitución de cloropirimidina por 2-amino-4-cloropirimidina: ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 3.9, 8.8, 2H), 7.94 (t, J = 7.5, 2H), 7.49 (dd, J = 2.1, 8.7, 1H), 6.67 - 6.34 (m, 1H), 6.25 - 6.17 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.86 - 4.65 (m, 2H), 3.76 (m, 8H), 3.24 - 3.04 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = + 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

[0183]

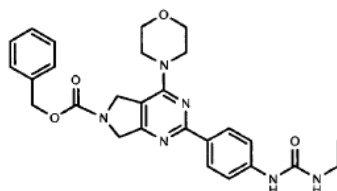


f

[0184] Síntesis de f: Se disolvió 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (d, 0,095 mmol) en DMF (0,5 ml), a continuación se añadió isocianato de etilo (0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla se diluyó con DMF y a continuación se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.75 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.76 (m, 8H), 3.13 (m, 4H), 1.07 (q, J = 7.2, 6H); LCMS: m/z = + 440 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5

[0185]

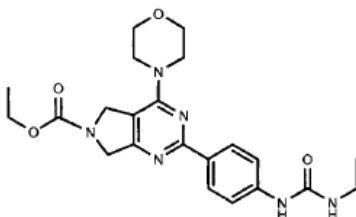


g

[0186] Síntesis de g: A la mezcla de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (d, 0,095 mmol), i-PrN₂Et (0,19 mmol) y DMF (0,4 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (0,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con DMF y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.6, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.20 (d, J = 5.6, 2H), 4.88 (d, J = 31.4, 2H), 4.56 (d, J = 41.6, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 8H), 3.12 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 503 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6

[0187]

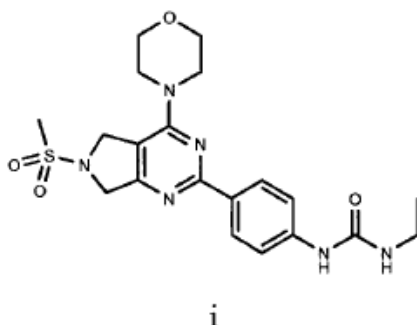


h

[0188] Síntesis de h: El compuesto h se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la sustitución del cloroformiato de bencilo por cloroformiato de etilo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 4.82 (d, J = 13.9, 2H), 4.50 (d, J = 15.2, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 8H), 3.19-3.06 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.0, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 441 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7

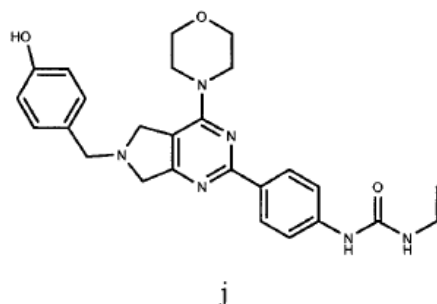
[0189]



[0190] Síntesis del compuesto i: El compuesto i se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la sustitución del cloroformiato de bencilo por cloruro de metilsulfonilo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (br s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.04 - 3.76 (m, 8H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 447 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8

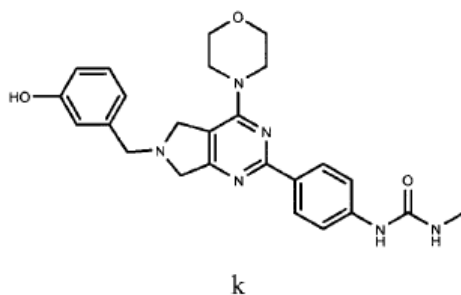
[0191]



[0192] Síntesis de j: Se mezclaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (d, 0,13 mmol) y 4-hidroxibenzaldehído (0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,4 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 25 minutos, a continuación se añadió NaH(OAc) $_3$ (0,54 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla se tomó en una mezcla de agua (~0,1 ml) y DMF ($\approx$ 0,4 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto j: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 7.41 (d, J = 8.4, 2H), 6.85 (d, J = 8.0, 2H), 6.22 (m, 1H), 5.07 - 4.72 (m, 2H), 4.66 - 4.31 (m, 4H), 3.79 - 3.67 (m, 8H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.1, 3H); LC-MS: m/z = + 475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9

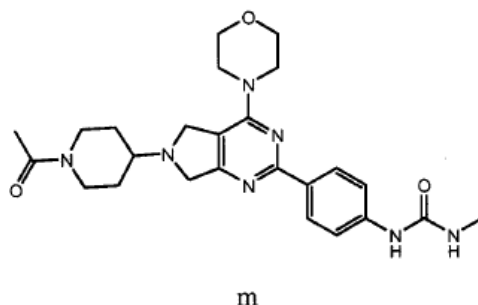
[0193]



[0194] Síntesis de k: El compuesto k se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la sustitución de 4-hidroxibenzaldehído por 3-hidroxibenzaldehído: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5, 2H), 7.50 (d, J = 8.4, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.97 - 4.75 (m, 2H), 4.58 - 4.39 (m, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 8H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 1.08 (d, J = 7.0, 3H); LC-MS: m/z = + 475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10

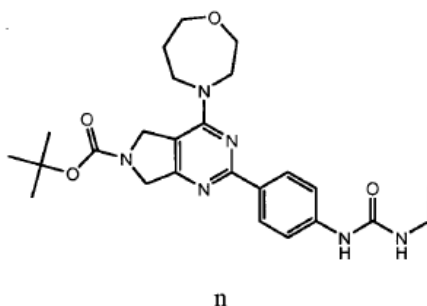
[0195]



[0196] Síntesis de m: El compuesto m se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la sustitución de 4-hidroxibenzaldehído por N-acilpiperidona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.99-4.74 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 8H), 3.12 (m, 3H), 2.72 - 2.53 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.75 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LCMS: m/z = + 494 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11

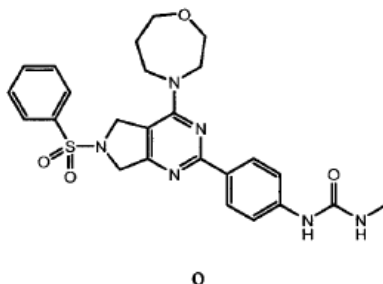
[0197]



[0198] Síntesis de n: El compuesto n se sintetizó según la secuencia del ejemplo 1 mediante la sustitución de morfolina por homomorfolina en la Etapa 1: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87-3.64 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 483 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12

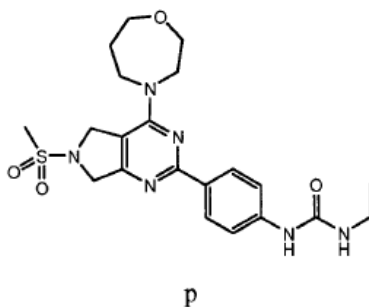
[0199]



[0200] Síntesis de o: El compuesto o se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la utilización cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloroformiato de bencilo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8, 2H), 7.95 (d, J = 7.3, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.8, 2H), 7.45 (d, J = 8.8, 2H), 6.31 - 6.02 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83-3.7 (m, 7H), 3.11 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 553 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13

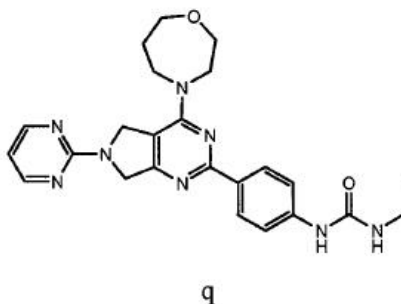
[0201]



[0202] Síntesis de p: El compuesto p se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la utilización de cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloroformiato de bencilo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.89-3.75 (m, 7H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 461 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14

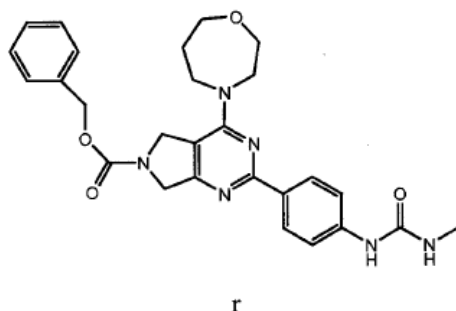
[0203]



[0204] Síntesis de q: El compuesto q se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 2 y 11 para proporcionar el compuesto q: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.7, 2H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.75 (t, J = 4.8, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.3.93-3.8 (m, 6H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.09 - 1.83 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 461 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15

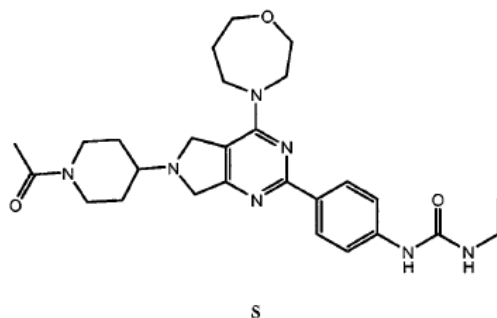
[0205]



[0206] Síntesis de r: El compuesto r se preparó, en general, según los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 5 y 11 para proporcionar el compuesto r: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.19 (d, J = 6.1, 2H), 4.86 (d, J = 37.2, 2H), 4.54 (d, J = 42.2, 2H), 3.94 - 3.72 (m, 6H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 517 (M+H) $^+$.

Ejemplo 16

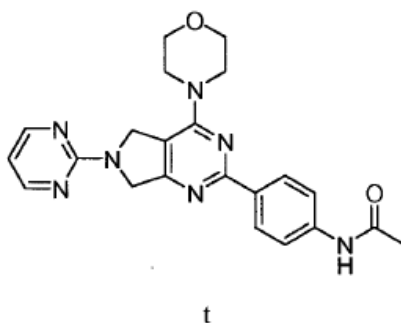
[0207]



[0208] Síntesis de s: El compuesto se sintetizó, en general, según los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 8 y 11 para proporcionar el compuesto s: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.86-4.59 (m, 5H), 4.0₁₋₃.67 (m, 14H), 3.12 (m, 3H), 2.77 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75-1.27 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

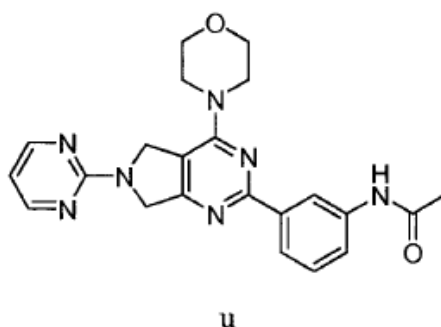
[0209]



[0210] Síntesis de t: El compuesto t se sintetizó utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-acetamidofenil borónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1: LC-MS m/z = + 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

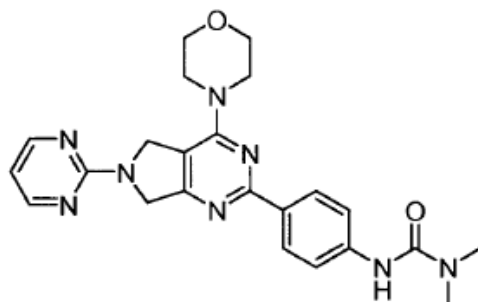
[0211]



[0212] Síntesis del compuesto u: El compuesto se sintetizó utilizando el mismo procedimiento descrito en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 3-acetamidofenil borónico en lugar del el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

Ejemplo 19

[0213]

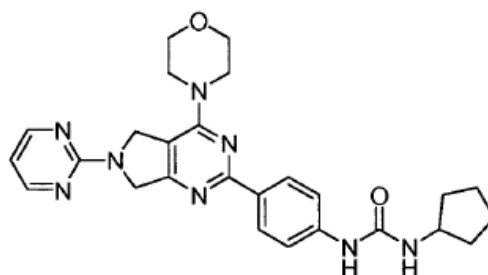


v

[0214] Síntesis de v: El compuesto v se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-(3-dimetilureido)fenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

Ejemplo 20

[0215]

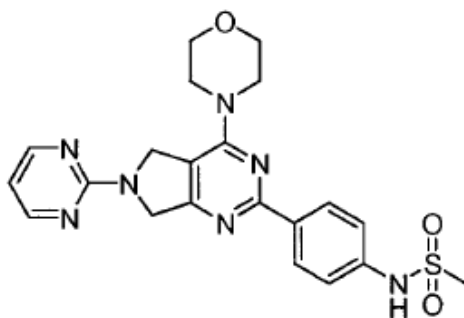


w

[0216] Síntesis de w: El compuesto w se sintetizó utilizando el mismo procedimiento descrito por los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-(3-ciclopentilureido)fenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

Ejemplo 21

[0217]



x

[0218] Síntesis de x: El compuesto x se sintetizó utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-metanosulfonamidafenil borónico en lugar del éster pinacólico (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

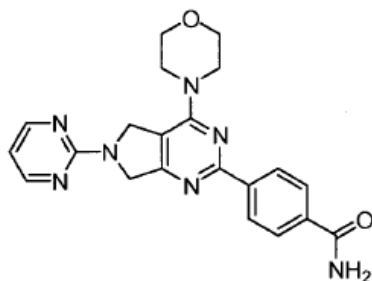
Ejemplo 22

[0219]

5

10

15



y

20 [0220] Síntesis de y: El compuesto y se sintetizó utilizando los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó éster pinacólico del ácido 4-benzamida borónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

Ejemplo 23

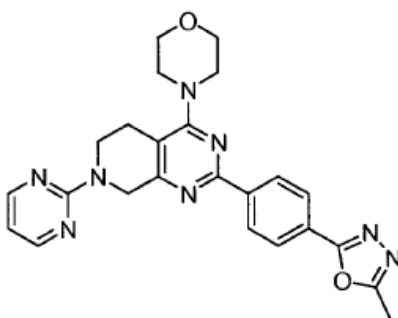
25

[0221]

30

35

40



z

45 [0222] Síntesis de z: El compuesto z se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y ácido 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J = 8.4, 2H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.09 (d, J = 8.4, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.01 (t, J = 5.3, 2H), 3.75 (d, J = 4.6, 4H), 3.54 (d, J = 4.4, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); LC/MS-m/z +457 (M+H) $^+$.

50

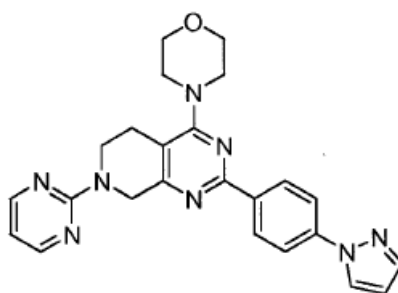
Ejemplo 24

[0223]

55

60

65



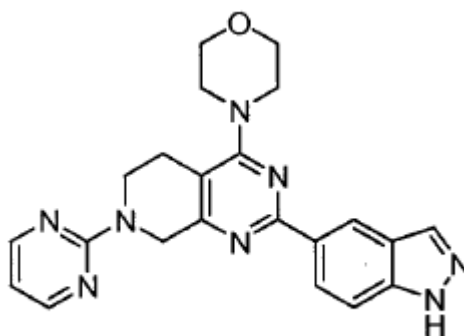
aa

59

[0224] Síntesis de aa: El compuesto aa se sintetizó siguiendo, en general, los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se utilizó el ácido 4-(1H-pirazol-1-il)fenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.5, 1H), 8.45 (dd, J = 3.7, 6.7, 4H), 7.96 (d, J = 8.7, 2H), 7.80 (d, J = 1.5, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.60 - 6.57 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.3, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.52 (d, J = 4.5, 4H), 2.78 (s, 2H); LC/MS-m/z +441 (M+H) $^+$.

Ejemplo 25

[0225]

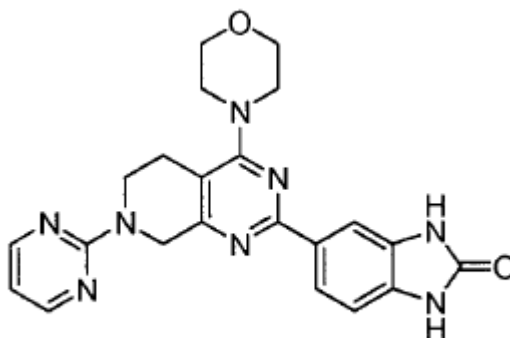


ab

[0226] Síntesis de ab: El compuesto ab se sintetizó siguiendo, en general, los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se utilizó el éster pinacólico del ácido 5-(1H-indazol)borónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 6.8, 14.4, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.78 (s, 2H); LC/MS-m/z +415 (M+H) $^+$.

Ejemplo 26

[0227]

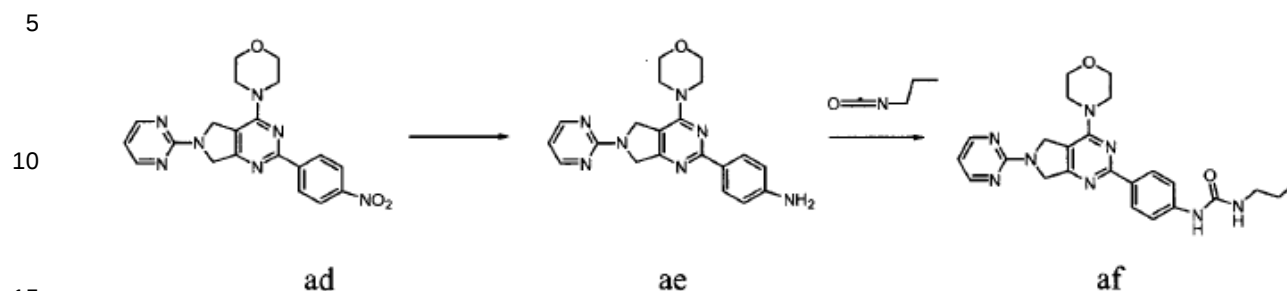


ac

[0228] Síntesis de ac: El compuesto ac se sintetizó siguiendo, en general, los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se utilizó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.05 (d, J = 8.2, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.76 (s, 2H); LC/MS-m/z +431 (M+H) $^+$.

Ejemplo 27

[0229]



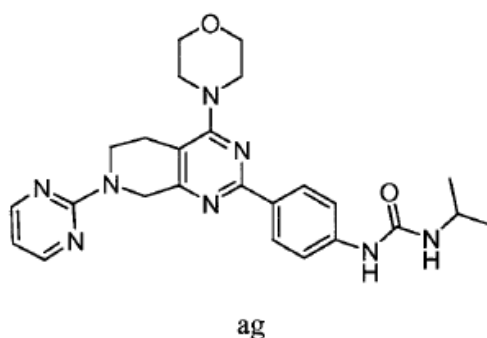
[0230] Etapa 1 - Síntesis de ad: El compuesto ad se sintetizó utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se utilizó éster pinacólico del ácido 4-nitrofenil borónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

[0231] Etapa 2 - Síntesis de ae: Se calentó a 100°C durante 2 horas una suspensión de 4-(2-(4-nitrofenil)-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ad) (336 mg, 0,8 mmol) y SnCl_2 dihidratado (900 mg, 4,0 mmol) en EtOH (10 ml). Se extrajo el disolvente al vacío, se diluyó con H_2O , se basificó con NaOH 1 N, se añadió MeOH al 10%/DCM (50 ml) y se agitó durante 1 hora. Se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo de nuevo con MeOH al 10%/DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío para producir 310 mg (100%) del producto deseado ae como un sólido amarillo.

[0232] Etapa 3 - Síntesis de af: Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de anilina ae (70 mg, 0,2 mmol), isocianato de propilo (34 ml, 0,36 mmol), y DIPEA (63 ml, 0,36 mmol) en DMF (1 ml). Se añadieron dos equivalentes de isocianato de propilo (34 ml), la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para producir 36 mg (40%) del producto deseado como un sólido blanquinoso: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.20 (t, J = 5.6, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (d, J = 4.4, 4H), 3.47 (d, J = 4.3, 4H), 3.06 (dd, J = 6.7, 12.9, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.45 (dd, J = 7.2, 14.4, 2H), 0.89 (t, J = 7.4, 3H); LC/MS-m/z +475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 28

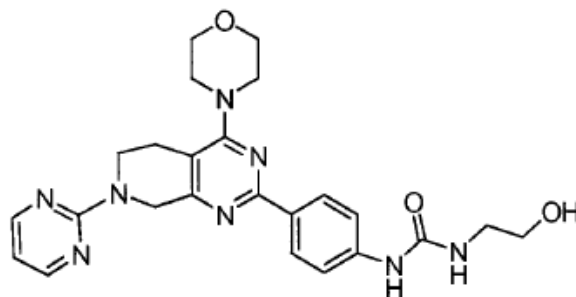
[0233]



[0234] Síntesis de ag: El compuesto ag se sintetizó utilizando, en general, los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 27, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se substituyó isocianato de n-propilo por isocianato de isopropilo en la etapa 3 del ejemplo 27: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.06 (d, J = 7.5, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 5H), 3.47 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 1.11 (d, J = 6.5, 6H); LC/MS-m/z +475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 29

[0235]

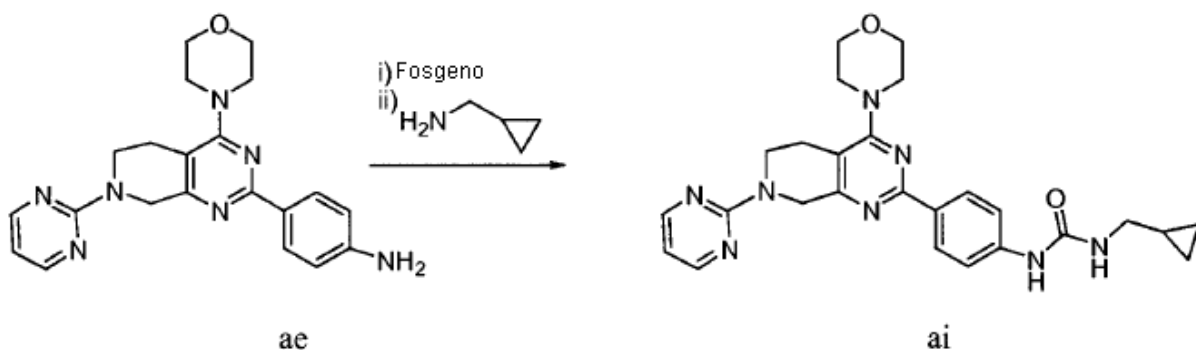


ah

[0236] Síntesis de ah: Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una suspensión de 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina (50 mg, 0,1 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (20 mg, 0,1 mmol), y DIPEA (40 ml, 0,2 mmol) en DCM. Se añadió etanolamina (50 ml, 0,8 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1,5 horas. El sólido precipitado se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g, MeOH al 5%/DCM (+ 2% TEA)) para producir 31 mg (50%) del compuesto ah como un sólido blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.27 (t, J = 5.6, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.77 (t, J = 5.1, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (d, J = 4.6, 4H), 3.46 (dd, J = 5.6, 11.1, 6H), 3.17 (q, J = 5.6, 2H), 2.75 (s, 2H). Masa hallada m/z +477 (M+H) $^+$.

Ejemplo 30

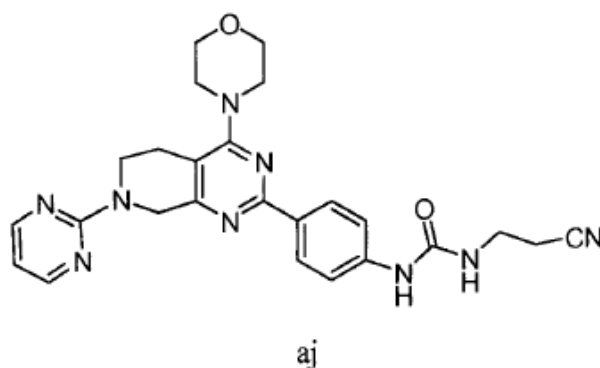
[0237]



[0238] Síntesis de ai: Se añadió fosgeno (20% en tolueno, 75 ml) a una mezcla de 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina (50 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (20 ml, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 45 minutos. Tras el enfriamiento, se añadió ciclopropilmetilamina (66 ml, 0,77 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El sólido se trituró con una pequeña cantidad de H₂O, se filtró, se secó para producir 43 mg (70%) del compuesto ai como un sólido blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.28 (t, J = 5.6, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 2.99 (t, J = 6.2, 2H), 2.75 (s, 2H), 0.95 (s, 1H), 0.47 - 0.40 (m, 2H), 0.19 (q, J = 4.8, 2H); LC/MS Masa hallada -m/z +487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 31

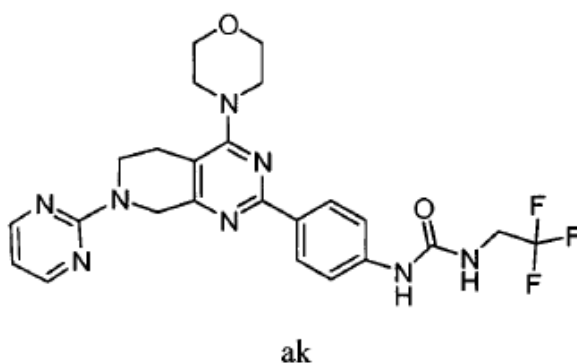
[0239]



[0240] Síntesis de aj: El compuesto aj se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 30 excepto que se utilizó β-cianoetilamina en lugar de ciclopropilmetilamina: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.23 (d, J = 8.8, 2H), 7.52 (d, J = 8.8, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.54 (t, J = 5.9, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 9.4, 15.8, 4H). Masa hallada-m/z +486 (M+H) $^+$.

Ejemplo 32

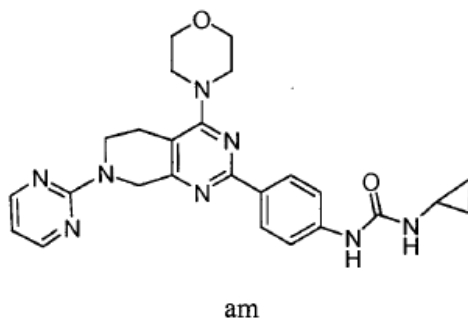
[0241]



[0242] Síntesis de ak: El compuesto ak se sintetizó mediante la utilización 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropilmetilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 30: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.25 (d, J = 8.8, 2H), 7.52 (d, J = 8.8, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 6.3, 16.5, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 2.75 (s, 2H); LC-MS-m/z +515 (M+H) $^+$.

Ejemplo 33

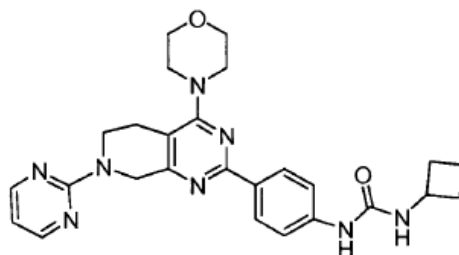
[0243]



[0244] Síntesis de am: El compuesto am se sintetizó mediante la utilización aminociclopropano en lugar de ciclopropilmetilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 30: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.46 (d, J = 2.3, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.1, 2H), 3.73 (d, J = 4.4, 4H), 3.47 (d, J = 4.1, 4H), 2.74 (d, J = 6.7, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.39 (m, 2H); LC-MS-m/z +473 (M+H) $^+$.

Ejemplo 34

[0245]

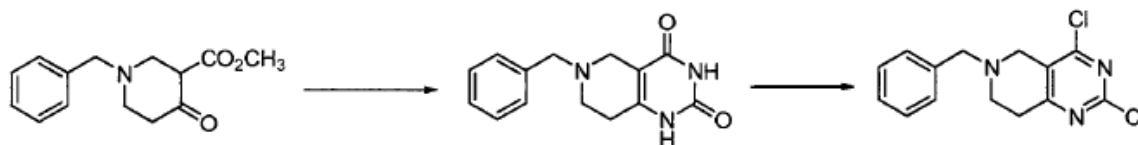


an

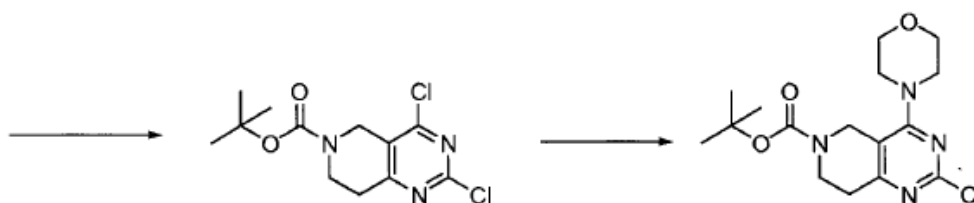
[0246] Síntesis de an: El compuesto an se sintetizó mediante la utilización aminociclobutano en lugar de ciclopropilmetilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo 30: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.48 (d, J = 8.1, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 8.2, 16.3, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.20 (d, J = 8.4, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.7, 2H); LC-MS-m/z +487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35

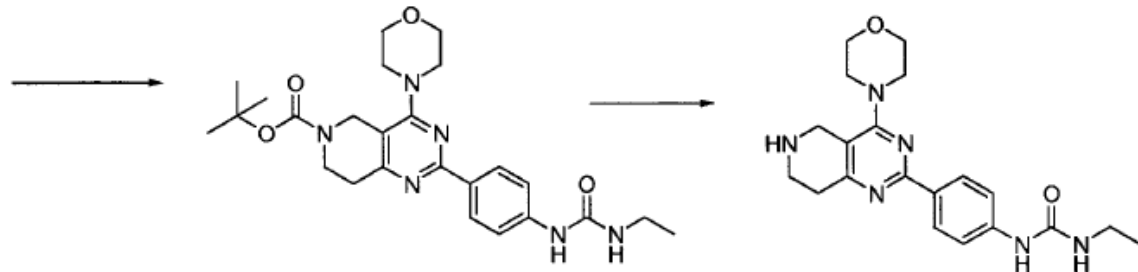
[0247]



ao ap



aq ar



as at

[0248] Síntesis de ao - Etapa 1: Se disolvieron el 1-bencil-4-oxo-3-piperidincarboxilato de metilo (20,194 g, 71,168 mmol) y urea (9,031 g, 150,4 mmol) en metanol (150 ml). Se añadió gota a gota metóxido de sodio 4,63 M en metanol (46 ml). A continuación, se calentó la reacción hasta reflujo bajo nitrógeno durante 96 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se filtró para producir un sólido blanco. Se agitó vigorosamente durante 30 minutos con 50 ml de agua, a continuación se enfrió hasta 0°C y se filtró para producir 6-bencilhexahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-

diona (ao) como un sólido blanco (11,77g, 45,7 mmol) que se secó bajo un vacío elevado durante toda la noche y, a continuación, se utilizó sin purificación adicional: ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 7.47 - 7.07 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.51 (t, 4H), 2.27 (t, J = 5.6, 2H).

[0249] Síntesis de ap - Etapa 2: La diona anterior (ao) (16,95 g, 65,88 mmol) se añadió a cloruro de fosforilo (1,00E2 ml, 1070 mmol) en un matraz de base redonda de 500 ml equipado con un agitador magnético y la solución se puso a reflujo 3 horas bajo nitrógeno. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró utilizando un rotavapor para eliminar los compuestos volátiles, y el residuo resultante se vertió en 250 ml de hielo. A continuación, se añadió a esta mezcla NaOH 3M hasta pH 10. La mezcla se extrajo a continuación con CH_2Cl_2 (3x150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para proporcionar un aceite de color canela. El material crudo se disolvió en diclorometano y se adsorbió sobre gel de sílice. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 120 g con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar la 6-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (ap) como un sólido pálido (14,63 g, 49,7 mmol): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41-7.27 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.99 (t, J = 5.8, 2H), 2.81 (t, J = 5.8, 2H).

[0250] Síntesis de aq - Etapa 3: El dicloruro anterior (ap) (1,84 g, 6,25 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml) en un matraz de base redonda equipado con una barra de agitación y la solución resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente cloroformiato de α -cloroetilo (0,810 ml, 7,50 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y a continuación se puso a reflujo durante 1 hora. El análisis por LC-MS de la mezcla de reacción mostró una conversión clara en el intermedio de carbamato. La mezcla de reacción se concentró utilizando un rotavapor para eliminar los compuestos volátiles. El residuo resultante se redisolvió en 20 ml de MeOH, y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró de nuevo utilizando un rotavapor para proporcionar el intermedio crudo, la amina libre, tal como se confirma mediante análisis LC-MS.

[0251] Este producto crudo se disolvió en 50 ml de DCM anhidro y se le añadieron 3,1 g de polímero de carbonato de tetraalquilamonio unido (2,5-3,5 mmol N/g) y di-terc-butildicarbonato (2,45 g, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la resina, a continuación se adsorbió sobre gel de sílice. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (columna de 12 g, 0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el 2,4-dicloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (aq) como un aceite claro, que se cristalizó lentamente (1,68g, 5,52 mmol): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.56 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.9, 2H), 2.97 (t, J = 5.8, 2H), 1.50 (s, 9H).

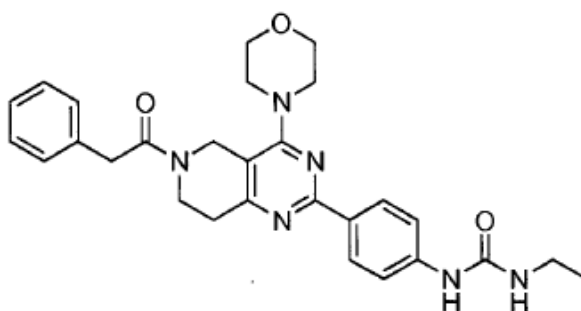
[0252] Síntesis de ar - Etapa 4: Se sintetizó 2-cloro-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (ar) utilizando el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1: ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 4.37 (s, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.47 (m, 6H), 2.63 (t, J=5.2, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0253] Síntesis de as - Etapa 5: Se preparó 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (as) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1: ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 - 3.70 (m, J = 4.6, 4H), 3.67 (t, J = 6.2, 2H), 3.44 - 3.36 (m, J = 4.5, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.2, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

[0254] Síntesis de at: El compuesto at se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.44 (d, J = 8.7, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.78 - 3.66 (m, J = 3.7, 8.6, 6H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 3.20 - 3.08 (m, J = 6.4, 13.5, 2H), 2.74 (t, J = 6.0, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 36

[0255]

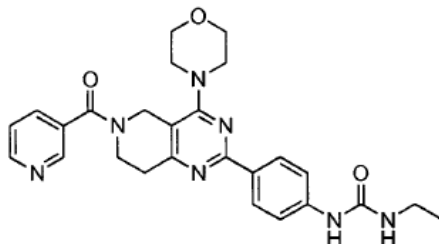


au

[0256] Síntesis de au: El compuesto au se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con cloruro de fenilacetilo: ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.45 (d, J = 8.8, 2H), 7.30 - 7.08 (m, 5H), 6.06-5.97 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 - 3.65 (m, J = 19.9, 8H), 3.49 (br s, 4H), 3.07 (q, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 38

[0257]

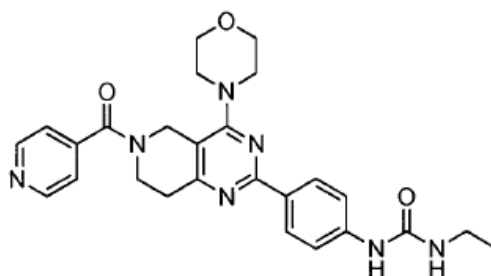


av

[0258] Síntesis de av: El compuesto av se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con clorhidrato de cloruro de nicotinilo: ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.67 (dd, J = 1.6, 4.8, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.84 (d, J = 7.8, 1H), 7.50 - 7.42 (m, J = 6.3, 3H), 6.08 - 5.96 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.89 - 3.72 (m, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.3, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = +488 (M+H) $^+$.

Ejemplo 39

[0259]

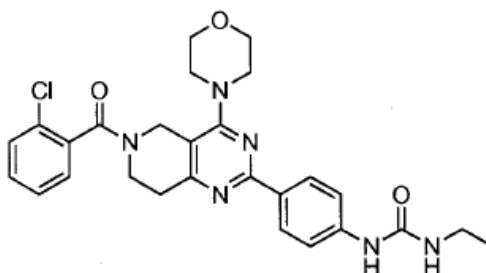


aw

[0260] Síntesis de aw: El compuesto aw se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con clorhidrato de cloruro de isonicotinilo: LC-MS m/z = +488.3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 40

[0261]

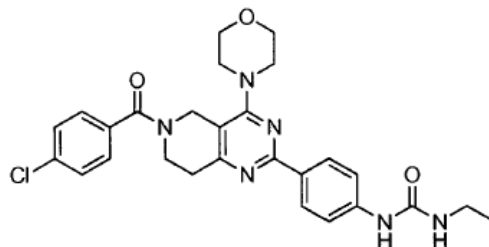


ax

[0262] Síntesis de ax: El compuesto ax se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con cloruro de 2-clorobenzilo: ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.57 - 7.26 (m, 6H), 6.02 (s, 1H),

4.83 - 4.65 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.60 - 3.34 (m, 5H), 3.24 - 3.07 (m, J = 6.4, 13.5, 4H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS m/z = +521.2 (M+H)⁺.

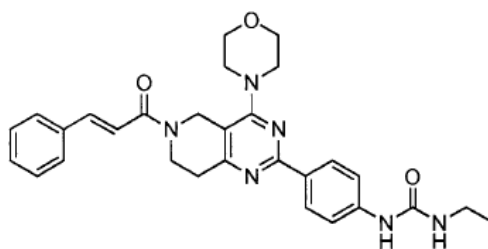
Ejemplo 41

[0263]

ay

[0264] Síntesis de ay: El compuesto ay se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con ácido 4-clorobenzoico: ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 6H), 6.07 - 5.96 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.23 - 3.08 (m, 4H), 2.93 (t, J = 6.2, 2H), 1.07 (t, J = 7.1, 3H); LCMS: m/z = +521.2 (M+H)⁺.

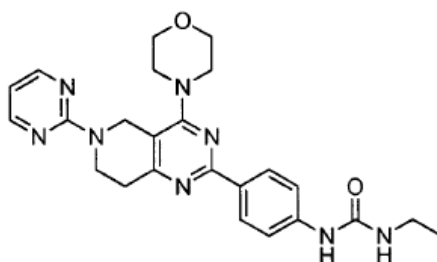
Ejemplo 42

[0265]

az

[0266] Síntesis de az: El compuesto az se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con cloruro de 3-fenil-2-propenoilo: ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.67 (d, J = 6.7, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.22 (d, J = 15.5, 1H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS m/z = +513.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

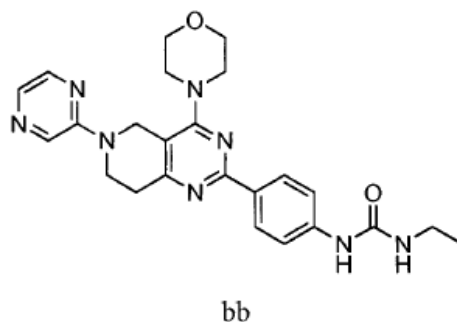
[0267]

ba

[0268] Síntesis de ba: El compuesto ba se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con 2-cloropirimidina: ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.7, 2H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.66 (t, J = 4.7, 1H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.2, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.92 (t, J = 6.1, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS m/z = +461.3 (M+J) $^+$.

Ejemplo 44

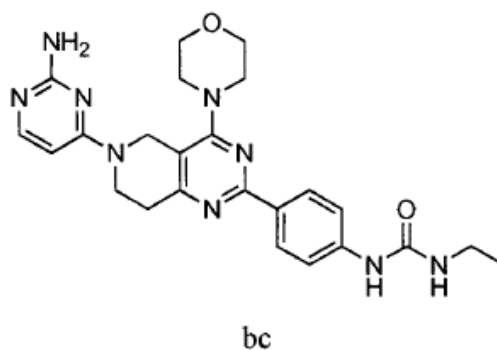
[0269]



[0270] Síntesis de bb: El compuesto bb se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con 2-cloropiridina: ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.6, 1H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.2, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 5H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.1, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS m/z = +461.3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 45

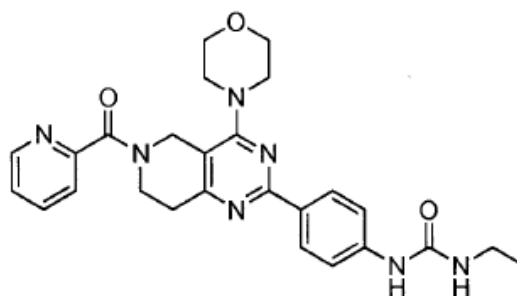
[0271]



[0272] Síntesis de bc: El compuesto bc se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con 2-amino-4-cloropirimidina: LC-MS m/z = +476.2 (M+H); ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.80 (d, J = 6.0, 1H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 6.10 (d, J = 6.0, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.93-3.81 (m, J = 10.7, 16.7, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, J = 4.3, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.1, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 46

[0273]

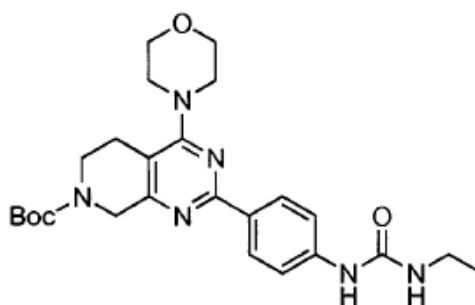


bd

[0274] Síntesis de bd: El compuesto bd se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (at) con clorhidrato de cloruro de picolinóilo: LC-MS: $m/z = +488.3$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.69 - 8.58 (m, 2H), 8.19 (t, J = 7.7, 2H), 7.95 (t, J = 7.7, 1H), 7.62 (d, J = 7.8, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.69 (d, J = 42.1, 2H), 4.06 (q, J = 5.3, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.51 (d, J = 23.6, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 15H), 3.20 - 3.05 (m, 4H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 47

[0275]

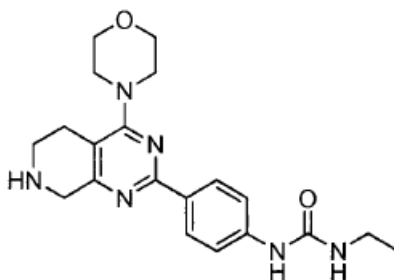


be

[0276] Síntesis de be: El compuesto be se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 mediante la utilización 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1: LC-MS: $m/z = +483$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.49 (d, J = 22.0, 6H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.09 - 1.03 (m, 8H).

Ejemplo 48

[0277]



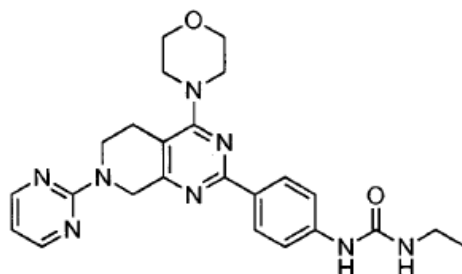
bf

[0278] Síntesis de bf: El compuesto bf se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: LC-MS: $m/z = +383$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J

= 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 49

[0279]

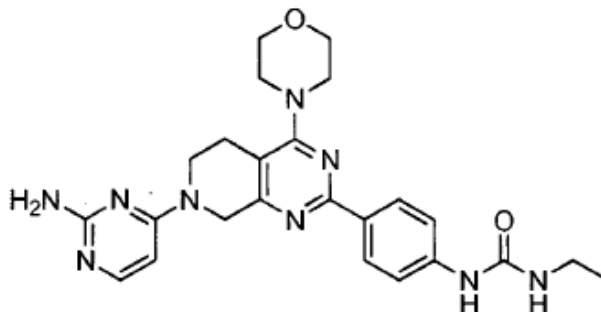


bg

[0280] Síntesis de bg: El compuesto bg se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-cloropirimidina: LC-MS: m/z = +461 (M+H)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73 (d, J = 4.5, 4H), 3.47 (d, J = 4.4, 4H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 50

[0281]

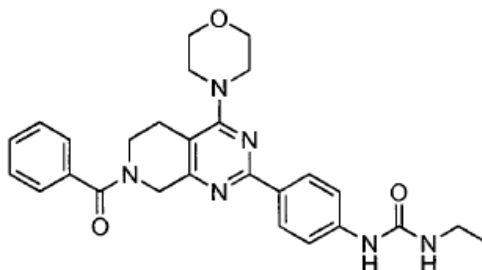


bh

[0282] Síntesis de bh: El compuesto bh se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-amino-4-cloropirimidina: LC-MS: m/z = +476 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 12.08 - 11.82 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 - 3.82 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 51

[0283]

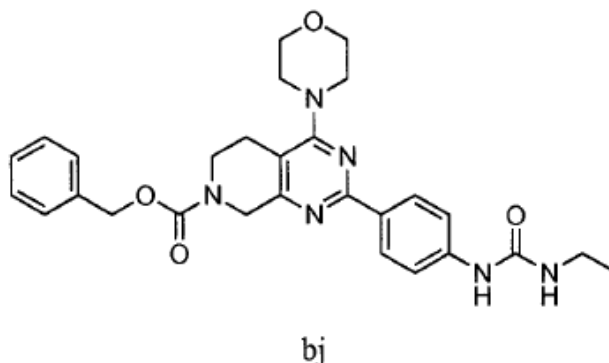


bi

[0284] Síntesis de bi: El compuesto bi se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de benzoílo: LC-MS $m/z = +487,2$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 10.12 - 9.97 (m, J = 23.6, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0, 1H), 6.97 (d, J = 8.7, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.40 - 3.24 (m, J = 6.3, 13.6, 7H), 3.17 (s, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2, 3H), 0.97 (t, J = 7.2, 2H).

Ejemplo 52

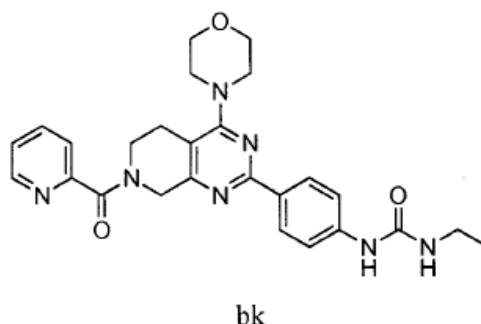
[0285]



[0286] Síntesis de bj: El compuesto bj se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de bencilo: LC/MS $m/z = +517$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.0, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 6.17 (d, J = 5.5, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.55 (d, J = 23.3, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.65- 3.53 (m, 2H), 3.49 (br s, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 53

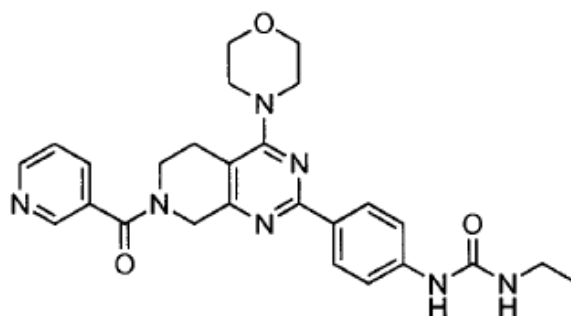
[0287]



[0288] Síntesis de bk: El compuesto bk se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con clorhidrato de cloruro de picolinóilo: LC-MS $m/z = +488$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 9.06 - 8.87 (m, 1H), 8.71 - 8.61 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 1H), 8.11 (d, J = 8.7, 1H), 8.03 - 7.92 (m, J = 7.8, 1H), 7.71 (d, J = 7.7, 1H), 7.63 - 7.46 (m, J = 8.5, 3H), 6.45 (br s, 1H), 4.83 (d, J = 22.3, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 3H).

Ejemplo 54

[0289]

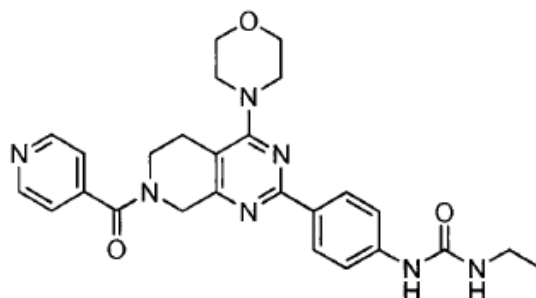


bm

[0290] Síntesis de bm: El compuesto bm se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con clorhidrato de cloruro de nicotinoílo: LC-MS $m/z = +488$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.89 - 8.48 (m, J = 15.9, 19.2, 4H), 8.40 - 8.05 (m, 3H), 7.97 (d, J = 7.8, 1H), 7.68 - 7.27 (m, J = 5.1, 7.7, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.91 - 4.38 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.58 - 3.44 (m, 7H), 3.17 - 3.05 (m, 3H), 2.87 - 2.69 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.1, 4H).

Ejemplo 55

[0291]

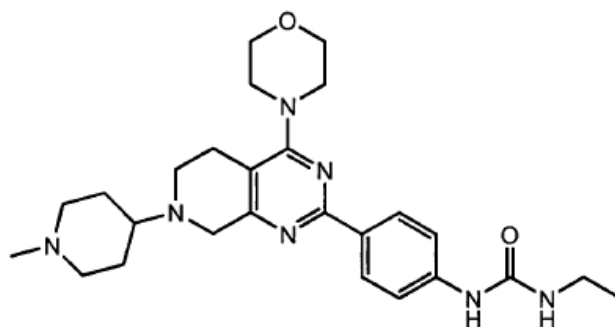


bn

[0292] Síntesis de bn: El compuesto bn se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo: LC-MS: $m/z = +488$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO) δ 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.25-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, J = 5.8, 2H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 6.38 (br s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 3.88 - 3.57 (m, J = 33.2, 9H), 3.51- 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.0, 3H).

Ejemplo 56

[0293]

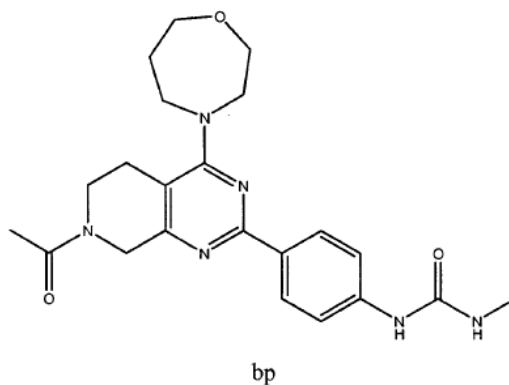


bo

[0294] Síntesis de bo: El compuesto bo se sintetizó según el procedimiento general descrito en el ejemplo 8 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con N-metilpiperidona: LC-MS: m/z = +480 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 57

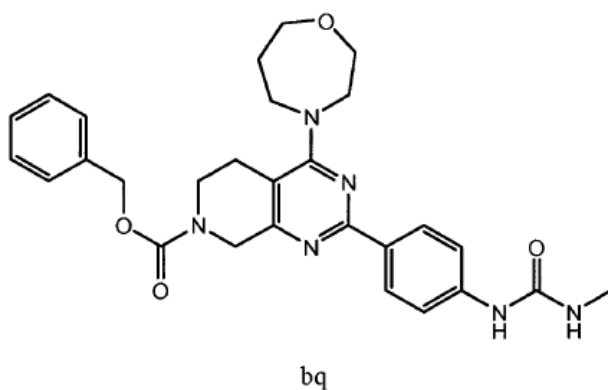
[0295]



[0296] Síntesis de bp: El compuesto bp se preparó siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 y 5 con la modificación de que se utilizó la homomorfolina en lugar de morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1 y cloruro de acetilo en lugar de cloroformiato de bencilo en el ejemplo 5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.3, 2H), 7.47 (d, J = 7.8, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.55 (d, J = 32.6, 2H), 3.80 (d, J = 2.6, 6H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 439 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 58

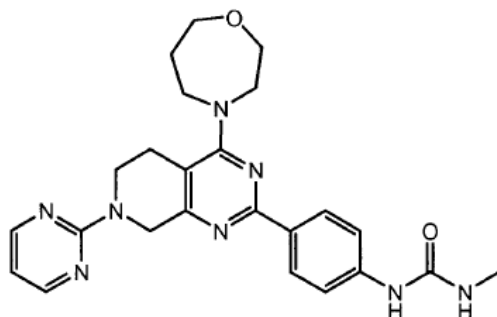
[0297]



[0298] Síntesis de bq: El compuesto bq se sintetizó tal como se ha descrito en el ejemplo 57: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6, 2H), 7.64 - 7.19 (m, 7H), 6.14 (t, J = 5.5, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (m, 6H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.19-2.95 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

[0299]

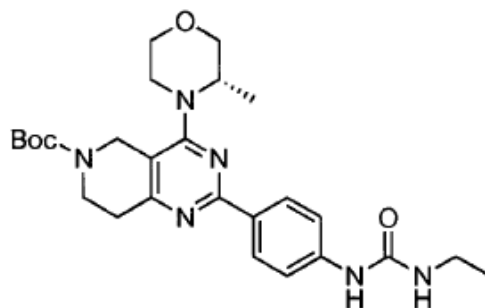


br

[0300] Síntesis de br: El compuesto br se sintetizó tal como se ha descrito en el ejemplo 57: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.68 (t, J = 4.7, 1H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.78 (m, 6H), 3.66 (t, J = 5.5, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 60

[0301]

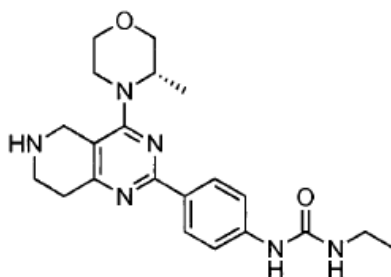


bs

[0302] Síntesis de bs: El compuesto bs se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 con la modificación de que el 2,4-dicloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo reaccionó con la 3S-3-metilmorfolina en la etapa 1: LC-MS: m/z = +497 (M+H) $^+$; ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.47 (d, J = 16.0, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.88 (d, J = 11.4, 2H), 3.76 - 3.35 (m, 7H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.2, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.2, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 61

[0303]

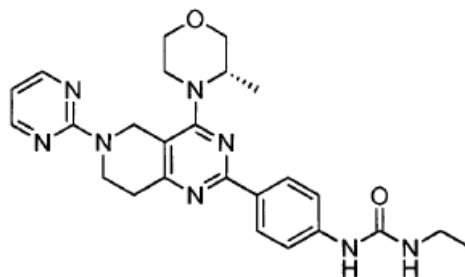


bt

[0304] Síntesis de bt: El compuesto bt se sintetizó a partir del compuesto bs mediante el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: LC-MS: $m/z = +397 (M+H)^+$; 1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.17 (t, $J = 5.5$, 1H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.52 (m, 5H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 3.17 - 2.93 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.0$, 2H), 1.21 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 62

[0305]

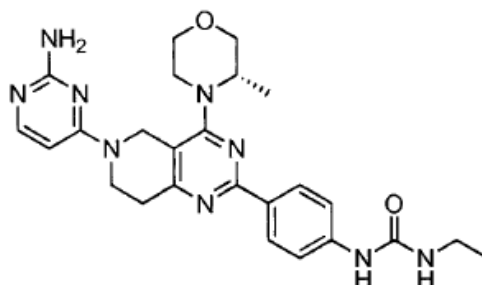


bu

[0306] Síntesis de bu: El compuesto bu se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bt) con 2-cloropirimidina: LC-MS: $m/z = +475,3 (M+H)^+$; 1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 4.7$, 2H), 8.17 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.65 (t, $J = 4.7$, 1H), 6.18 (t, $J = 5.5$, 1H), 4.93 (d, $J = 16.1$, 1H), 4.75 (d, $J = 16.1$, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 11.3$, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 6.1$, 2H), 1.27 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 63

[0307]

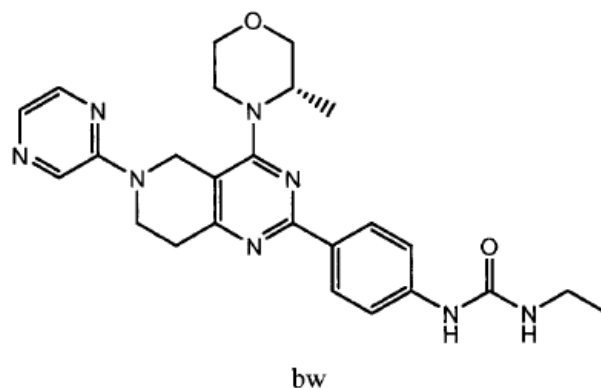


bv

[0308] Síntesis de bv: El compuesto bv se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bt) con 2-amino-4-cloropirimidina: LC-MS: $m/z = +490 (M+H)^+$; 1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.80 (d, $J = 6.0$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.17 (t, $J = 5.5$, 1H), 6.09 (d, $J = 6.0$, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.57 (d, $J = 16.1$, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.39 (m, 7H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 64

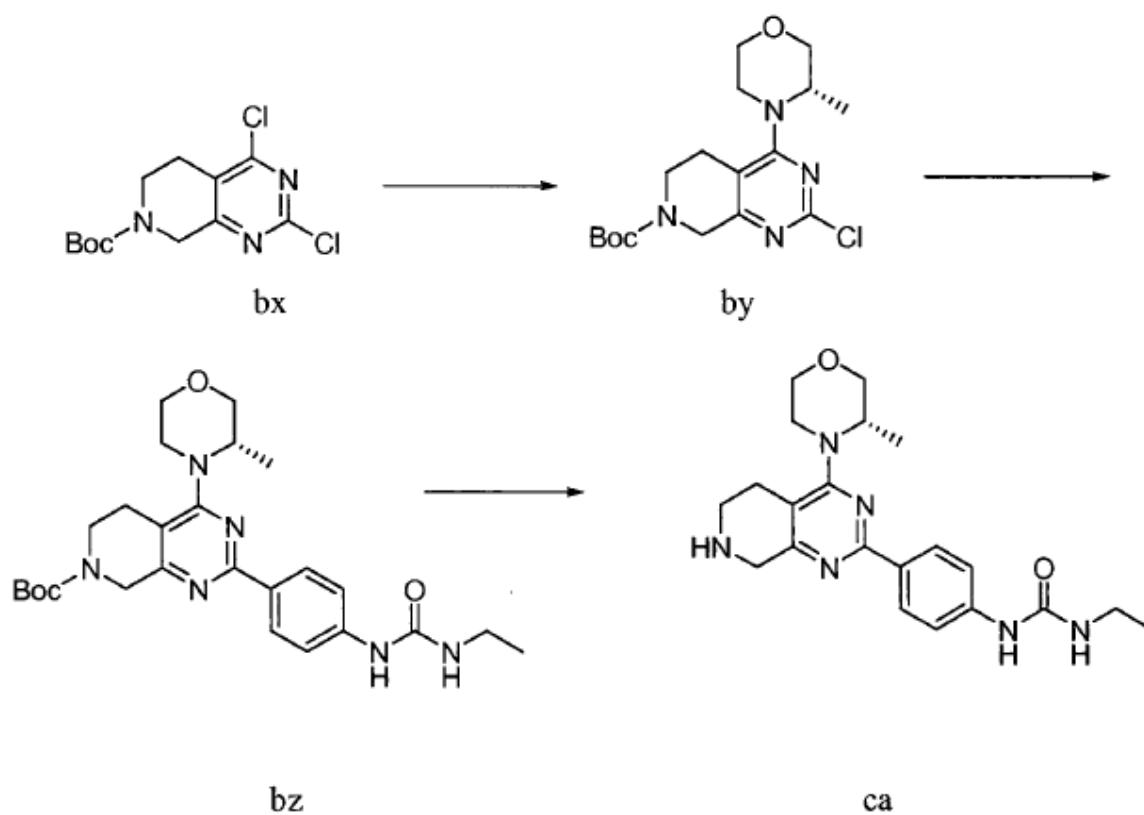
[0309]



[0310] Síntesis de bw: El compuesto bw se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bt) con 2-cloropirazina: LC-MS: $m/z = +475$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.85 (d, J = 2.6, 1H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 4.76 (d, J = 16.1, 1H), 4.61 (d, J = 16.1, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 3H), 3.78 (d, J = 8.6, 1H), 3.66 (t, J = 9.8, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.1, 2H), 1.27 (d, J = 6.6, 4H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 65

[0311]

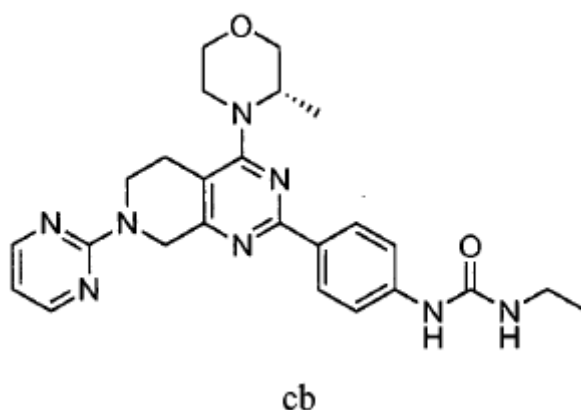


[0312] Síntesis de bz - Etapa 1: El compuesto bz se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 mediante la reacción de 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (bx) con 3S-3-metilmorfolina para formar el compuesto como en la etapa 1: LC-MS: m/z = +497 (M+H)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.4, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 5H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

[0313] Síntesis de ca: El compuesto ca se sintetizó mediante el procedimiento general descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: LCMS: m/z = +397 (M+H)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.22 (t, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.91-3.48 (m, 8H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 66

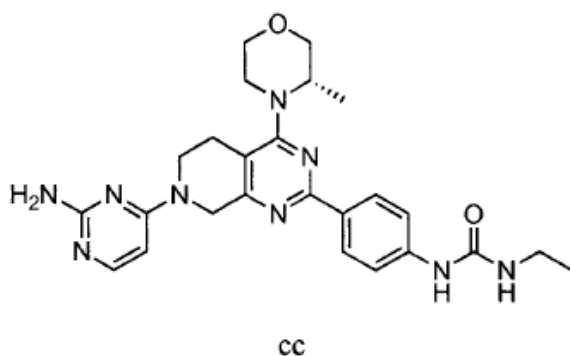
[0314]



[0315] Síntesis de cb: El compuesto ca se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ca) con 2-cloropirimidina: LC-MS: m/z = +475 (M+H)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.19 (t, J = 5.6, 1H), 4.90 (d, J = 18.7, 1H), 4.73 (d, J = 18.7, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 4H), 3.50 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 67

[0316]

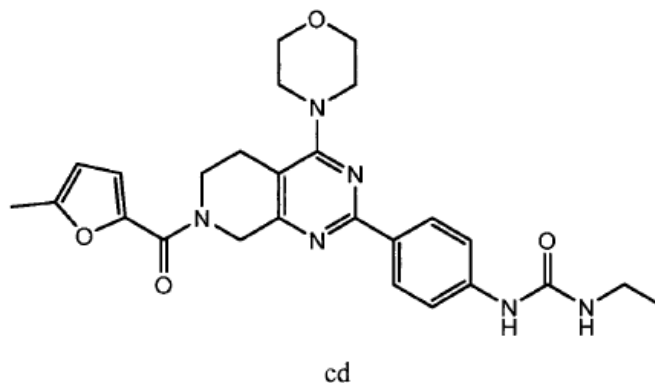


[0317] Síntesis de cc: El compuesto cc se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ca) con 2-amino-4-cloropirimidina: LC-MS: m/z = +490 (M+H)⁺; ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.82 (d, J = 6.0, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.71 (d, 1H), 4.59 (d, J = 18.3, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.87 (d, J = 11.2, 2H), 3.76 - 3.51 (m, 6H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.70 (s, 2H),

1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 68

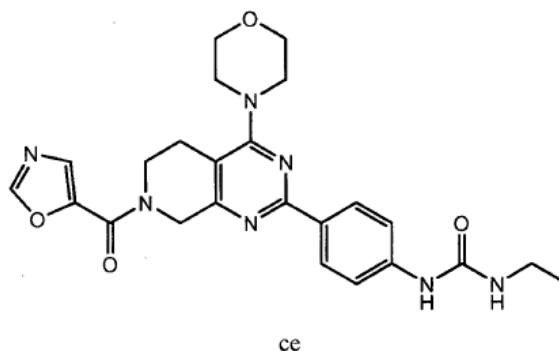
[0318]



[0319] Síntesis de cd: El compuesto cd se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: m/z = +491 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 7.03 (d, J = 3.3, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.95 - 4.60 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 69

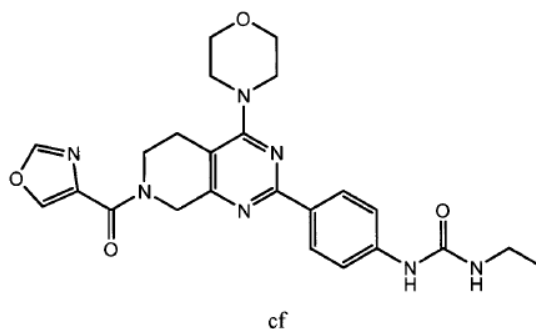
[0320]



[0321] Síntesis de ce: El compuesto ce se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: m/z = +478 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.02 - 4.54 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 70

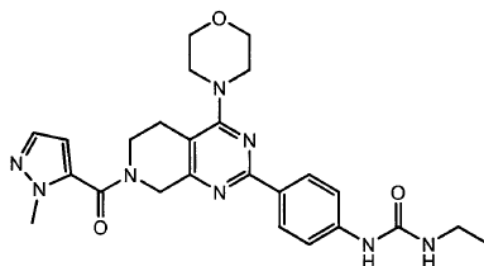
[0322]



[0323] Síntesis de cf: El compuesto cf se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: $m/z = +478$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, $J = 4.3$, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.16 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 71

[0324]

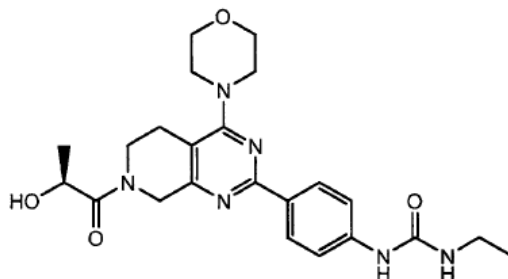


cg

[0325] Síntesis de cg: El compuesto cg se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS $m/z = +491$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (m, 9H), 3.49 (s, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 7.1$, 3H).

Ejemplo 72

[0326]

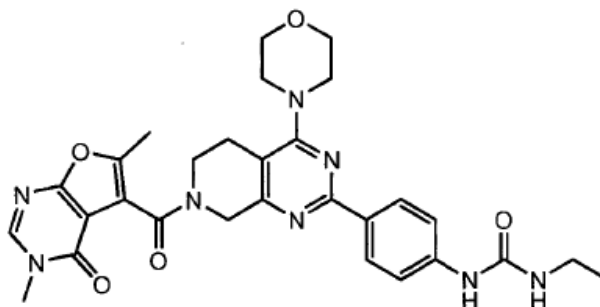


ch

[0327] Síntesis de ch: El compuesto ch se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: $m/z = 455$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.48 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.89 - 4.63 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (m, 5H), 3.48 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.5$, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 73

[0328]

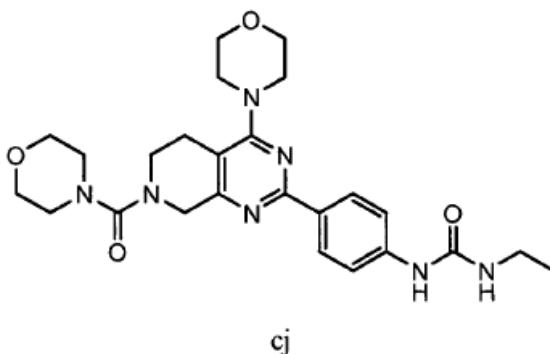


ci

[0329] Síntesis de ci: El compuesto ci se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: $m/z = 573$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, $J = 12.3$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.8$, 1H), 8.22 (d, $J = 8.7$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.47 (m, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.91 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 9.5$, 3H), 1.06 (q, $J = 7.3$, 3H).

Ejemplo 74

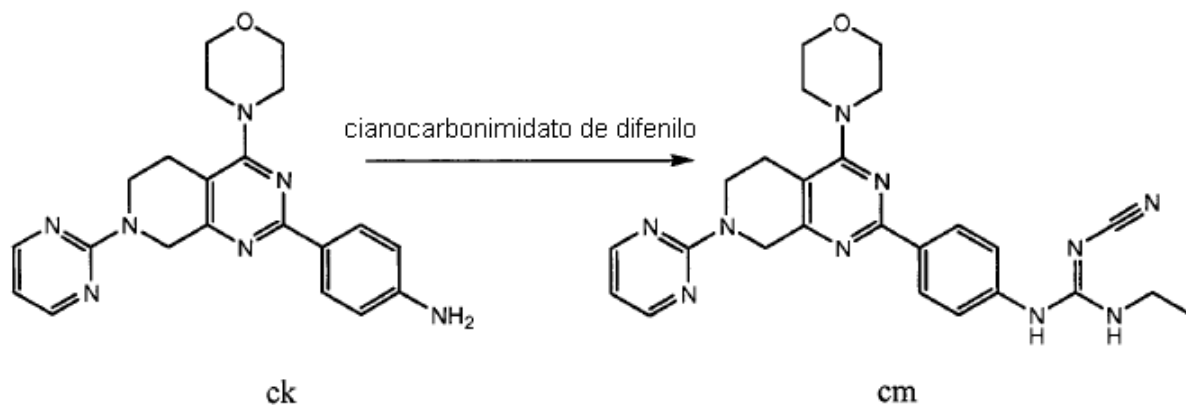
[0330]



[0331] Síntesis de cj: El compuesto cj se sintetizó, en general, siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en los ejemplos 1, 2 y 5: LC-MS: $m/z = +496$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.48 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.16 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.11 (dd, $J = 7.0, 12.9$, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$, 3H).

Ejemplo 75

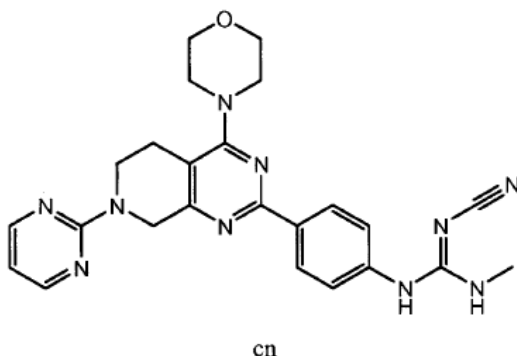
[0332]



[0333] Síntesis de cm: Se combinaron 2-(p-aminofenil)-4-morfolin-7-(2-pirimidin)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (ck) (0,0460 g, 0,118 mmol), cianocarbonimidato de difenilo (0,0391 g, 0,164 mmol), y alcohol isopropílico (3,80 ml), se calentaron a 90°C y se agitaron durante 5 horas. Se añadió alcohol isopropílico (0,354 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 90°C. Se añadió cianocarbonimidato de difenilo adicional (0,0414 g, 0,174 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió clorhidrato de etilamina (0,292 g, 3,58 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,823 ml, 4,72 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 3 días. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se cromatografió a través de gel de sílice (4 g, 0-10% MeOH en diclorometano) y a continuación se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto deseado cm (0,0077 g, 13%): LCMS: $m/z = +485$ ($M+H$)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 4.7$, 2H), 8.30 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$, 3H), 6.70 (t, $J = 4.7$, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.73 (d, $J = 4.5$, 4H), 3.50 (d, $J = 4.5$, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$, 3H).

Ejemplo 76

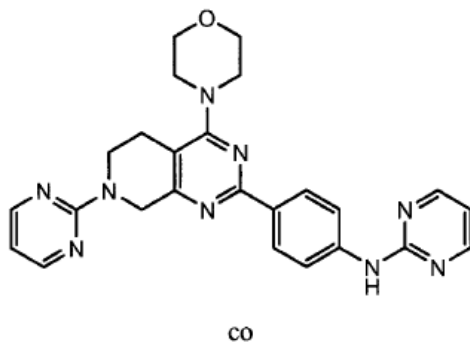
[0334]



[0335] Síntesis de cn: El compuesto cn se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 75: LC-MS: $m/z = +471 (M+H)^+$.

Ejemplo 77

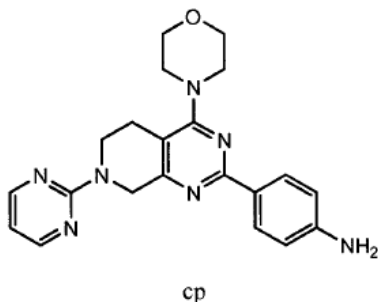
[0336]



[0337] Síntesis de co: El compuesto co se preparó siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2: LC-MS: $m/z = +468 (M+H)^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 4.8$, 2H), 8.44 (d, $J = 4.7$, 2H), 8.27 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$, 2H), 6.89 (t, $J = 4.8$, 1H), 6.69 (t, $J = 4.7$, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.76 (s, 2H).

Ejemplo 78

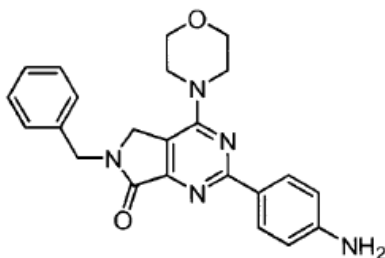
[0338]



[0339] Síntesis de cp: El compuesto cp se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en las etapas 1 y 2 del ejemplo 27: LC-MS: $m/z = +390 (M+H)^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J = 4.7$, 2H), 8.05 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.68 (t, $J = 4.7$, 1H), 6.60 (d, $J = 8.6$, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.97 (t, $J = 5.3$, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 4H), 3.43 (d, $J = 4.4$, 4H), 2.72 (s, 2H).

Ejemplo 79

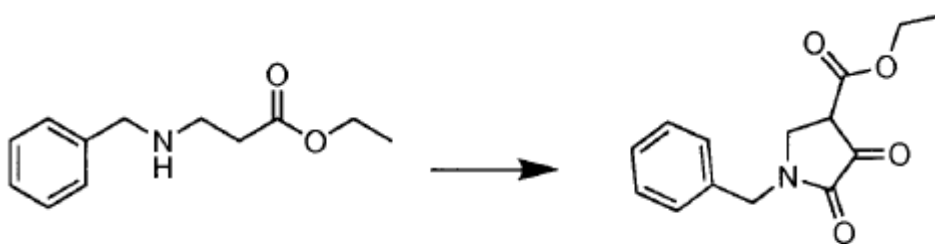
[0340]



cq

[0341] Síntesis de cq: El compuesto cq se sintetizó tal como se describe a continuación: LC-MS: $m/z = +402 (M+H)^+$; 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.37 (d, $J = 6.7$, 2H), 7.31 (d, $J = 7.0$, 3H), 6.69 (d, $J = 8.5$, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.73 (m, 10H).

[0342] Etapa 1: Síntesis de 1-bencil-4,5-dioxopirrolidin-3-carboxilato de etilo (cs).

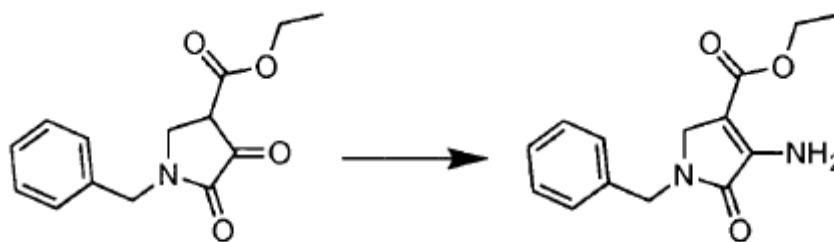


cr

cs

Se añadió gotas a gota etóxido de sodio al 21% en etanol (21:79, etóxido de sodio:etanol, 56,0 ml) a una mezcla de etilbeta-bencilaminopropionato (22,178 g, 0,10700 mol) y oxalato de dietilo (15,0 ml, 0,110 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadió agua (aproximadamente 200 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió HCl 1 M hasta pH 1. La mezcla se filtró al vacío. Los sólidos se recogieron y se secaron al vacío durante la noche y a continuación se cristalizaron a partir de etanol para producir el producto deseado (20,946 g, 75%).

[0343] Etapa 2: Síntesis de 4-amino-1-bencil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (ct).

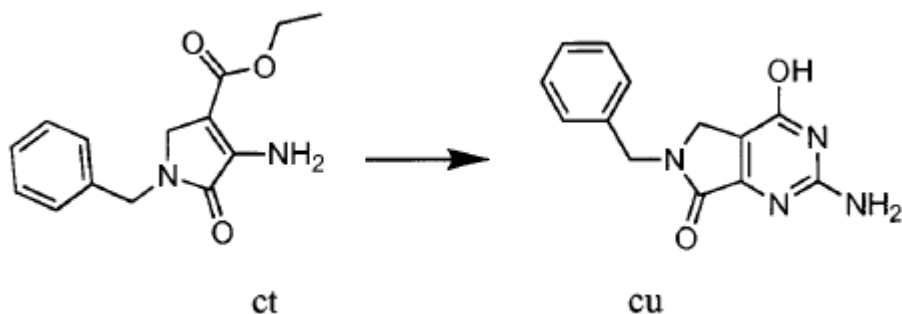


cs

ct

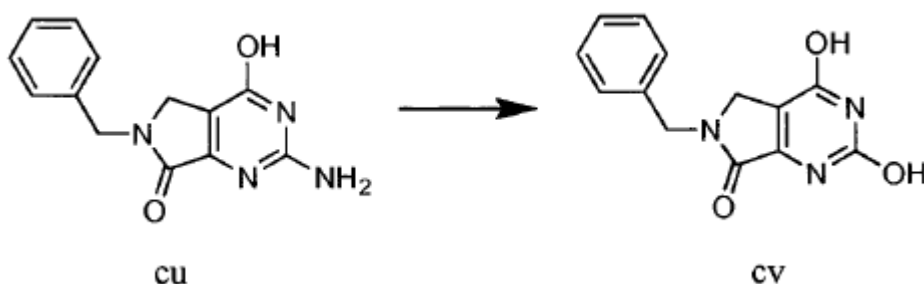
Se combinaron el éster anterior (20,946 g, 0,080169 mol), formiato de amonio (10,192 g, 0,16163 mol), y etanol (100,0 ml) y a continuación se agitaron a 78°C durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó, se filtró a través de un tapón de gel de sílice utilizando EtOAc como disolvente. El filtrado se evaporó y el sólido resultante se cristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto ct (15,975 g, 76%).

[0344] Etapa 3: Síntesis de 2-amino-6-bencil-4-hidroxi-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cu).



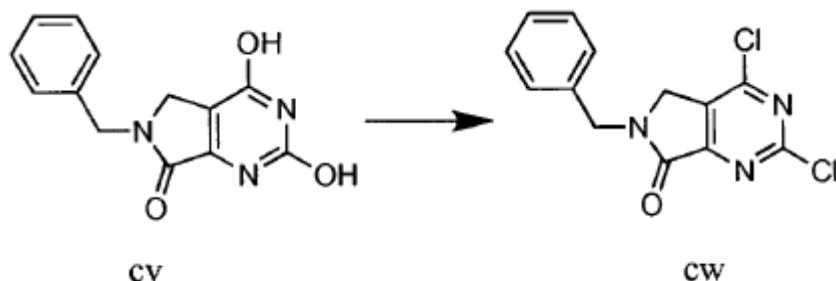
Se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (21:79, etóxido de sodio:etanol, 135,18 ml) a clorhidrato de guanidina (29,492 g, 0,30871 mol) en etanol (306,75 ml, 5,2536 mol) seguido de la amina ct. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 78°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, a continuación se añadió agua (325 ml). La mezcla se agitó hasta que todo se disolvió. Se añadió gota a gota ácido acético hasta pH 5. A continuación, la mezcla se filtró al vacío. El filtrado se trituró con DMF caliente, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró al vacío para producir el producto deseado cu (8,721 g, 55%).

[0345] Etapa 4: Síntesis de 6-bencil-2,4-dihidroxi-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cv).



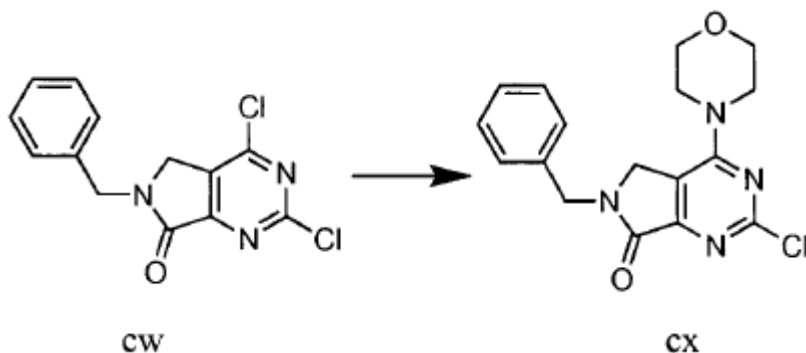
Se mezclaron 2-amino-6-bencil-4-hidroxi-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (8,721 g, 0,03403 mol) y agua (510,7 ml, 28,35 mol) y la mezcla se calentó a 100°C. Se añadió lentamente HCl concentrado hasta la disolución de la muestra. La mezcla se enfrió a 90°C, a continuación se añadió gota a gota nitrito de sodio (7,044 g, 0,021 mol) en agua (68,05 ml, 3,778 mol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora, a continuación se filtró al vacío en caliente para producir cv (3,187 g, 36%).

[0346] Etapa 5: Síntesis de 6-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cw).



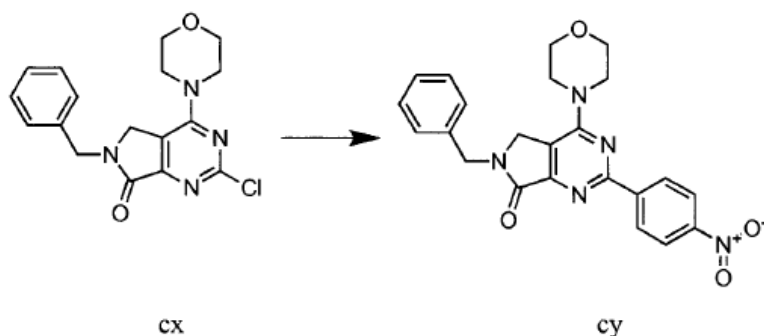
Se combinaron 6-bencil-2,4-dihidroxi-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cv) (0,569 g, 0,00221 mol), cloruro de fosforilo (8,50 ml, 0,0912 mol), y N,N-dietilanilina (0,530 ml, 0,00333 mol) y la mezcla se calentó a 106°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografió a través de gel de sílice (80g, 0-50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto cw (0,405 g, 62%).

[0347] Etapa 6: Síntesis de 6-bencil-2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cx).



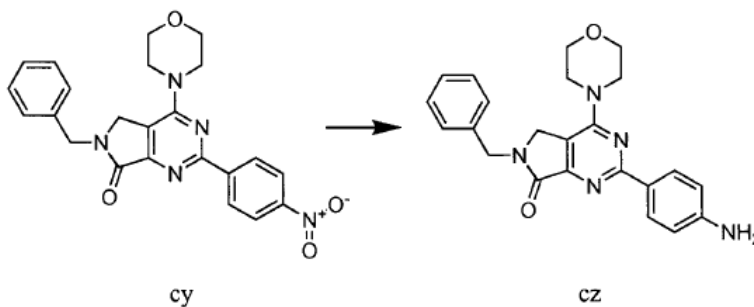
Se mezclaron 6-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cw) (0,125 g, 0,000425 mol), alcohol isopropílico (2,90 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,150 ml, 0,861 mmol) y morfolina (0,0556 ml, 0,638 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se cromatografió a través de gel de sílice (40 g, 0-5% MeOH en diclorometano) para producir el compuesto cx (0,126 g, 86%).

[0348] Etapa 7: Síntesis de 6-bencil-4-morfolino-2-(4-nitrofenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cy).



Se combinaron el éster pinacólico del ácido 4-nitrofenilborónico (0,136 g, 0,546 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,046 g, 0,040 mmol), carbonato de sodio (0,0720 g, 0,000679 mol), y acetato de potasio (0,0660 g, 0,672 mmol), se purgaron con nitrógeno tres veces. Se añadió el compuesto cx (0,153 g, 0,444 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,30 ml), seguido de agua desoxigenada (1,20 ml). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor microondas Biotage. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se cromatografía a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). Las fracciones se concentraron y se trituraron con EtOH caliente, a continuación se enfriaron a temperatura ambiente, se filtraron y lavaron con MeOH al 10% en diclorometano para producir el compuesto cy (0,049 g, 26%).

[0349] Etapa 8: Síntesis de 6-bencil-4-morfolino-2-(4-aminofenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cz).

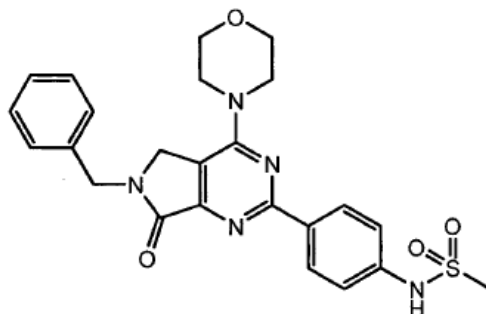


Se combinaron 6-bencil-4-morfolino-2-(4-nitrofenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cy) (0,112 g, 0,260 mmol), cloruro estannoso dihidratado (0,310 g, 1,36 mmol) y etanol (2,00 ml) y se agitaron a 80°C durante 1 h ora. La mezcla se diluyó con H₂O y MeOH al 10% en diclorometano, se extrajo 3 veces con MeOH al 10% en diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto cz (0,083 g, 80%); LC-MS: m/z = +434 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.6, 2H), 7.14 (s,

2H), 6.91 (d, J = 8.6, 2H), 4.64 (d, J = 27.1, 4H), 3.80 - 3.60 (m, 11H).

Ejemplo 80

[0350]

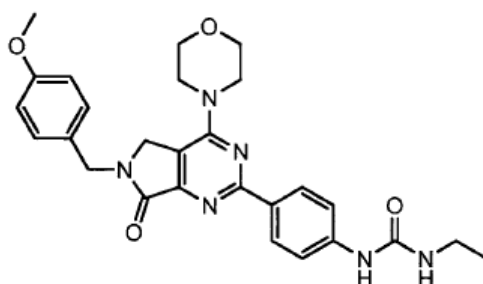


da

Síntesis del compuesto da: Se sintetizó el compuesto da utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 2-(4-aminofenil)-6-bencil-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cz) con cloruro de metanosulfonilo: LCMS: m/z= 480 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J = 8.8, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 4H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.74 (d, J = 10.1, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 7H).

Ejemplo 81

[0351]

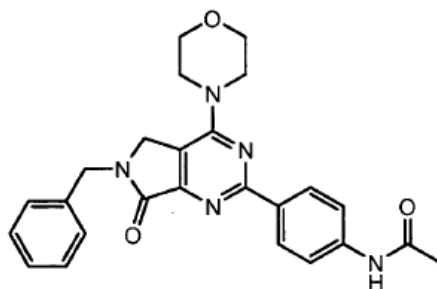


db

[0352] Síntesis de db: Se sintetizó el compuesto db mediante el procedimiento general descrito en la etapa 3 del Ejemplo 27 mediante la reacción de 6-bencil-4-morfolino-2-(4-aminofenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cz) con isocianato de etilo: LC-MS: m/z= +503 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.8, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 7.25 (d, J = 8.6, 2H), 6.92 (d, J = 8.6, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.73 (d, J = 5.6, 11H), 3.19-3.05 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H).

Ejemplo 82

[0353]



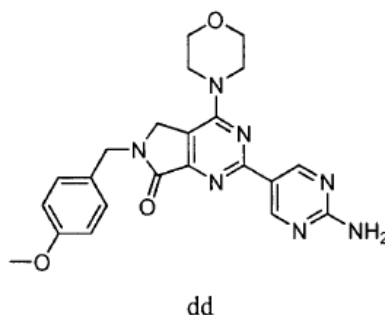
dc

[0354] Síntesis de dc: Se sintetizó el compuesto dc utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 6-bencil-4-morfolino-2-(4-aminofenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona (cz) con cloruro de acetilo: LC-

MS: $m/z = +444 (M+H)^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.70 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.3$, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.74 (m, 8H), 2.07 (d, $J = 2.9$, 3H).

Ejemplo 83

[0355]



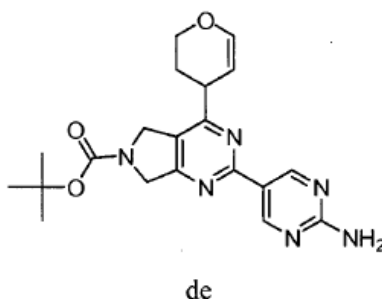
[0356] Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona.

La 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona se sintetizó mediante los siguientes procedimientos descritos en la etapas 1 a 6 del ejemplo 79 excepto que se utilizó 1-(4-metoxibencil)-4,5-dioxopirrolidin-3-carboxilato de etilo en lugar de 1-bencil-4,5-dioxopirrolidin-3-carboxilato de etilo en la etapa 1.

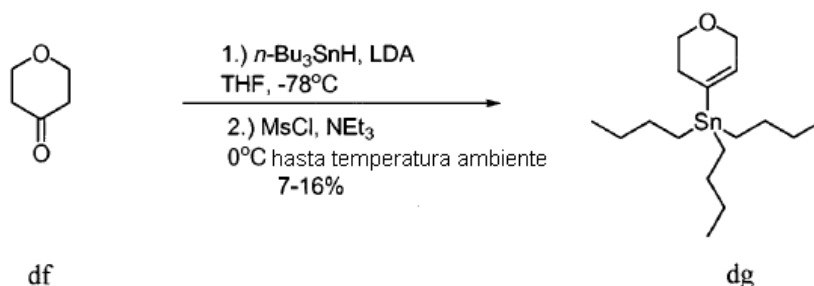
[0357] Etapa 2: Síntesis de dd: El compuesto dd se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 mediante la reacción de 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona con ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico.

Ejemplo 84

[0358]



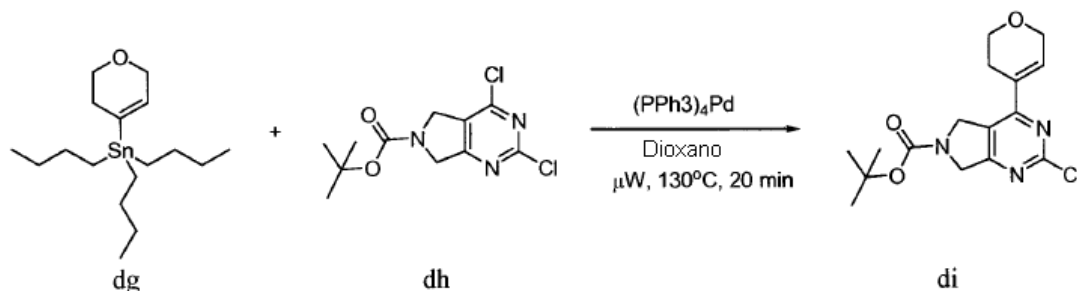
[0359] Etapa 1: Síntesis de tributil(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)estannano (dg).



[0360] En un matraz de base redonda, se añadieron 2,5 M de n-butil litio en hexano (6,77 ml, 17,0 mmol) a una solución de N,N-diisopropilamina (2,39 ml, 17,1 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió hidruro de tri-n-butil estaño (4,18 ml, 15,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se añadió tetra hidro-4H-piran-4-ona (1,4 ml, 15,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se añadieron trietilamina (15,9 ml, 114 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,77 ml, 61,6 mmol). La mezcla se agitó mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 30 minutos adicionales. A continuación, la mezcla se diluyó con 300 ml de hexano y se lavó con 3X100 ml de acetonitrilo. A continuación, la fase en hexano se concentró

en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (100% Hex a 25% EtOAc/Hex, columna 40 g) para producir el estannato dg como un aceite incoloro (955 mg, 17%): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.95 - 5.65 (m, 1H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.3, 2H), 2.29 (dt, J = 2.6, 7.7, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 8H), 0.98 - 0.83 (m, 21H).

[0361] Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (di).

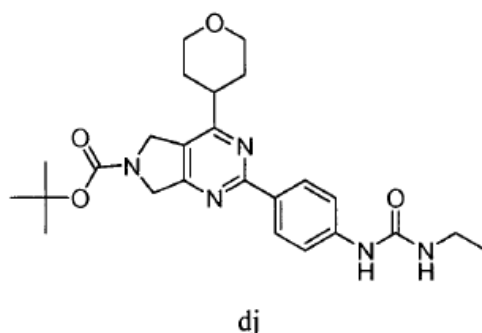


[0362] Se cargó un matraz para microondas con el reactivo de estaño dg (197 mg, 0,53 mmol), t-butil-2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato (dh) (150 mg, 0,52 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (60 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (100% Hex a 80% EtOAc/Hex, columna 12 g) para producir 115 mg (66%) del producto deseado (di) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (d, J = 29.4, 1H), 4.80 (d, J = 26.6, 2H), 4.72 - 4.56 (m, 2H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (dt, J = 5.3, 10.7, 2H), 2.66 (d, J = 1.6, 2H), 1.53 (d, J = 6.8, 9H); LC-MS: m/z = +340/338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0363] Etapa 3: Síntesis de 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3,4-dihidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (de). El compuesto de se sintetizó según el procedimiento general descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 mediante la reacción de 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con el ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico. LC-MS: m/z = 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 85

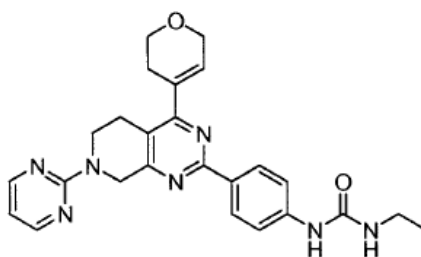
[0364]



[0365] Síntesis de dj: El compuesto dj se sintetizó según el procedimiento general descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 mediante la reacción del 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.81 - 4.49 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = +468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 86

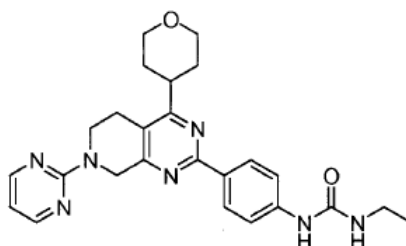
[0366]



dk

[0367] Síntesis de dk: El compuesto dk se sintetizó según la secuencia de la etapa 2 del ejemplo 1 mediante la reacción del 2-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.7, 2H), 8.26 (d, J = 8.8, 2H), 7.53 (d, J = 8.8, 2H), 6.71 (t, J = 4.7, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (t, J = 5.4, 2H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = +458 (M+H) $^+$.

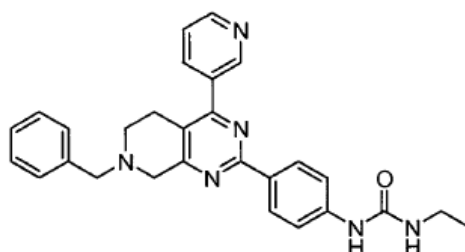
Ejemplo 87

[0368]

dm

[0369] Síntesis de dm: Se disolvió la olefina dk (65 mg, 0,14 mmol) en etanol (5 ml, 80 mmol). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (15 mg) y la mezcla se agitó bajo hidrógeno atmosférico a una temperatura ambiente durante la noche. Se añadió paladio sobre carbono adicional (915 mg), la mezcla se hidrogenó durante otra noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para producir el producto deseado dm: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.44 (t, J = 4.5, 2H), 8.28 (d, J = 8.8, 2H), 7.55 (t, J = 13.6, 3H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.19 (t, J = 5.5, 1H), 4.93 (d, J = 7.7, 2H), 4.11 (t, J = 5.7, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (t, J = 11.1, 2H), 3.24-3.03 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.94 (d, J = 8.7, 2H), 1.65 (d, J = 11.6, 2H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H); LC/MS: m/z = +460 (M+H) $^+$.

Ejemplo 88

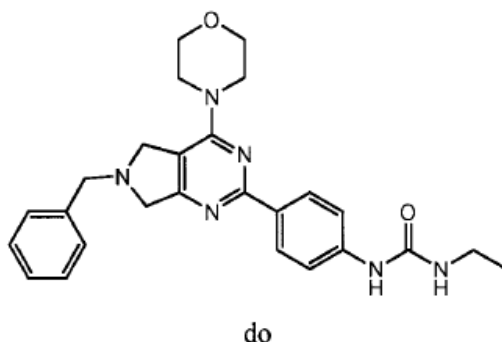
[0370]

dn

[0371] Síntesis de dn: El compuesto dn se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 mediante la utilización de la 7-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina en la etapa 1 y ácido piridin-3-ilborónico en la etapa 2: LC-MS: m/z = +465 (M+H) $^+$.

Ejemplo 89

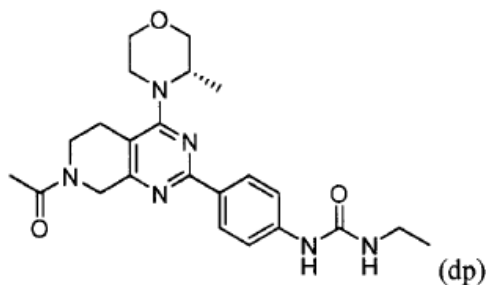
[0372]



[0373] Síntesis de do: El compuesto do se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 mediante la utilización de 6-bencil-2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidina en la etapa 1 del ejemplo 1: LC-MS: m/z = +459 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

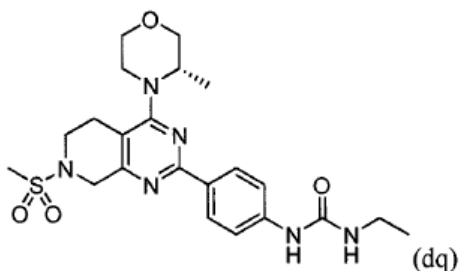
[0374]



[0375] Síntesis de (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (dp): El compuesto dp se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de acetilo. LCMS: m/z = + 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

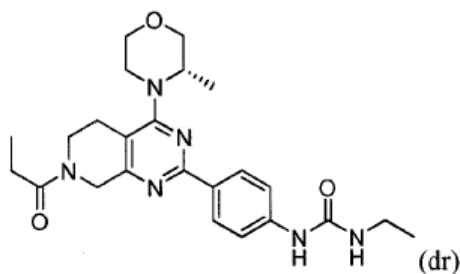
[0376]



[0377] La síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dq) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de metanosulfonilo. LC-MS: m/z = + 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

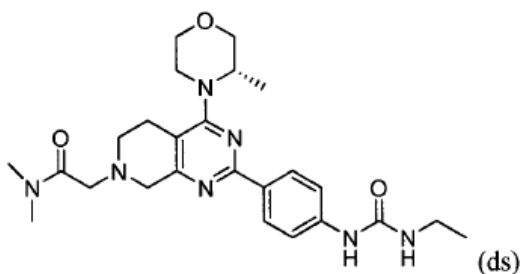
[0378]



[0379] Síntesis de (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (dr): El compuesto dr se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de propionilo. LC-MS: $m/z = + 439 (M+H)^+$.

Ejemplo 93

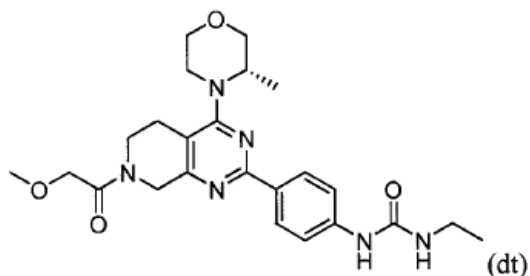
[0380]



[0381] Síntesis de (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N,N-dimetilacetamida (ds): Se mezclaron (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,086 mmol), N,N-diisopropilaetilamina (0,26 mmol), yoduro de potasio (0,06 mmol) en DMF (0,4 ml), a continuación se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ≈ 3 horas y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el producto deseado. LC-MS: $m/z = + 482 (M+H)^+$.

Ejemplo 94

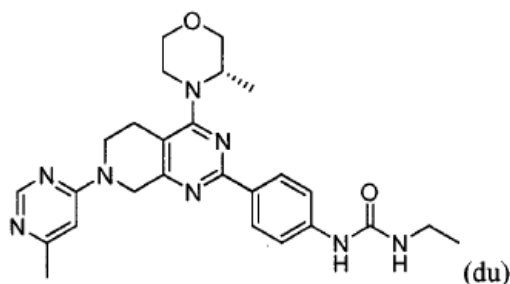
[0382]



[0383] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dt): El compuesto dt se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de 2-metoxiacetilo. LC-MS: $m/z = + 469 (M+H)^+$.

Ejemplo 95

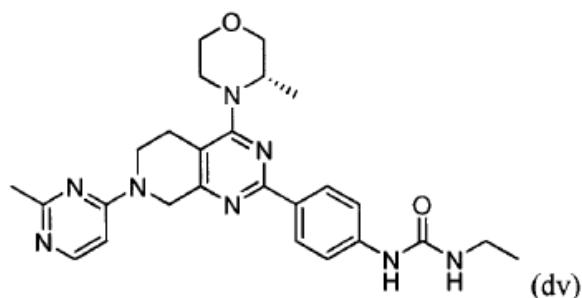
[0384]



[0385] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (du): El compuesto du se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 6-metil-4-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = + 489$ (M+H)⁺.

Ejemplo 96

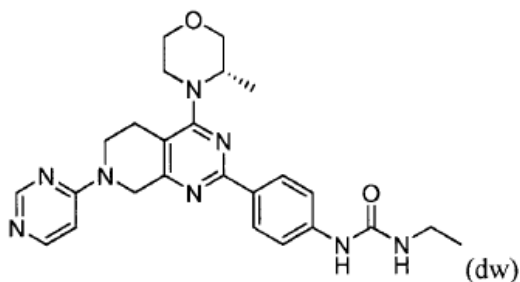
[0386]



[0387] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dv): El compuesto (dv) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-metil-4-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = + 489$ (M+H)⁺.

Ejemplo 97

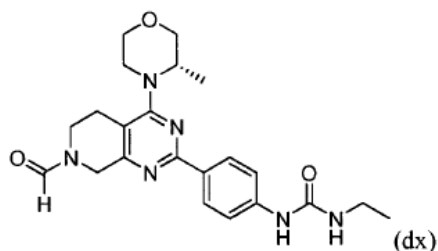
[0388]



[0389] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dw): El compuesto (dw) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 4-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = + 475$ (M+H)⁺.

Ejemplo 98

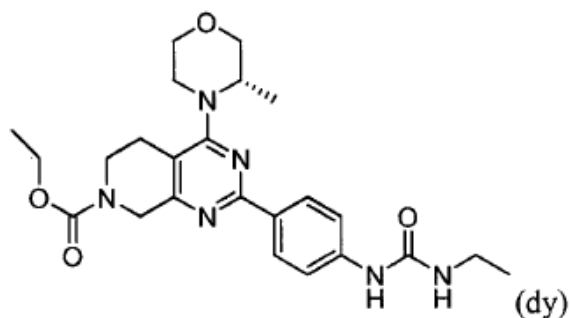
[0390]



[0391] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dx): El compuesto dx se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 213 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con ácido fórmico. LC-MS: $m/z = + 425 (M+H)^+$.

Ejemplo 99

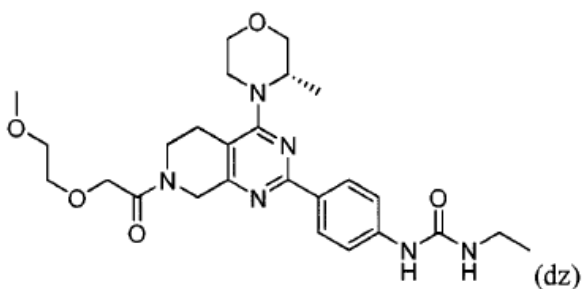
[0392]



[0393] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo (dy): El compuesto dy se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de etilo. LC-MS: $m/z = + 469 (M+H)^+$.

Ejemplo 100

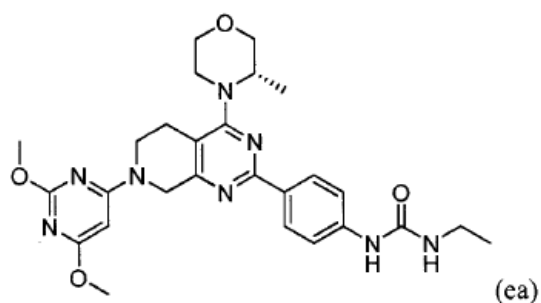
[0394]



[0395] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (dz): El compuesto dz se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo. LC-MS: $m/z = + 513 (M+H)^+$.

Ejemplo 101

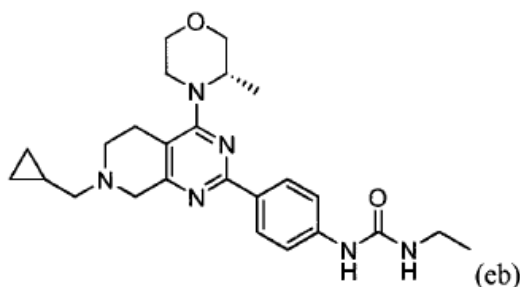
[0396]



[0397] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ea): El compuesto ea se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2,6-dimetoxi-4-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = + 535$ (M+H)⁺.

Ejemplo 102

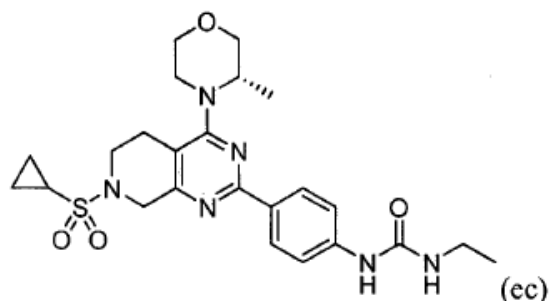
[0398]



[0399] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (eb): El compuesto eb se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con ciclopropilaldehído. LC-MS: $m/z = + 451$ (M+H)⁺.

Ejemplo 103

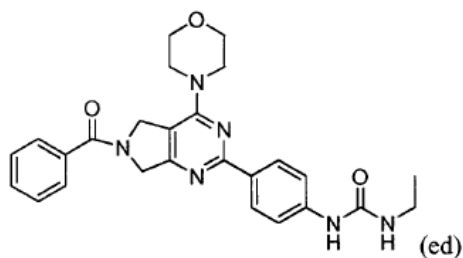
[0400]



[0401] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ec): El compuesto ec se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de ciclopropilsulfonilo. LC-MS: $m/z = + 501$ (M+H)⁺.

Ejemplo 104

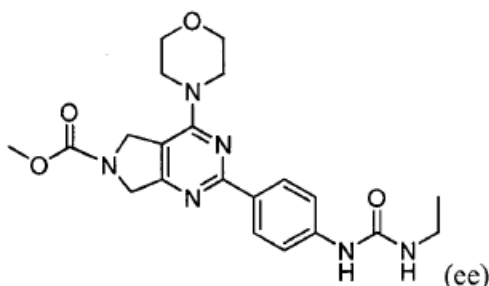
[0402]



[0403] Síntesis de 1-(4-(6-benzoyl-4-morpholino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ed): El compuesto ed se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de benzoilo. LC-MS: $m/z = + 501$ (M+H)⁺.

Ejemplo 105

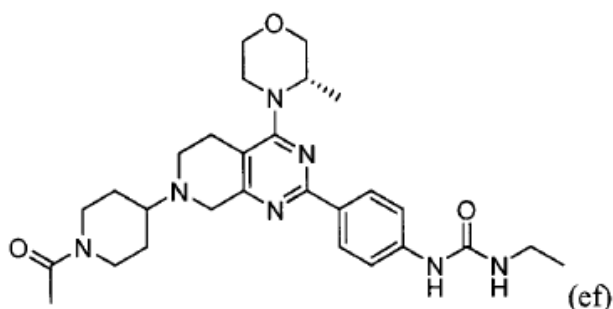
[0404]



[0405] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo (ee): El compuesto ee se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de metilo. LC-MS: $m/z = + 427$ (M+H)⁺.

Ejemplo 106

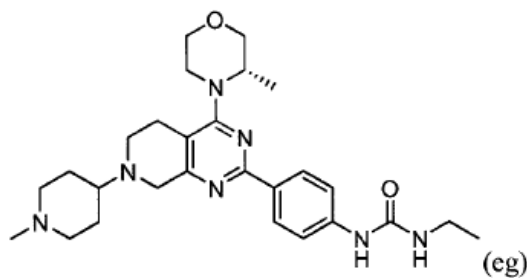
[0406]



[0407] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ef): El compuesto ef se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 1-acetilpiperidin-4-ona. LC-MS: $m/z = + 522$ (M+H)⁺.

Ejemplo 107

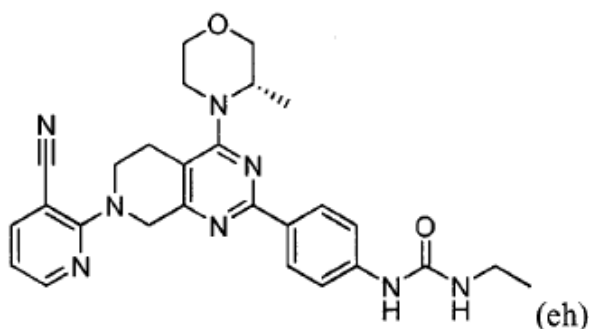
[0408]



[0409] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (eg): El compuesto eg se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 1-metilpiperidin-4-ona. LC-MS: $m/z = + 494 (M+H)^+$.

Ejemplo 108

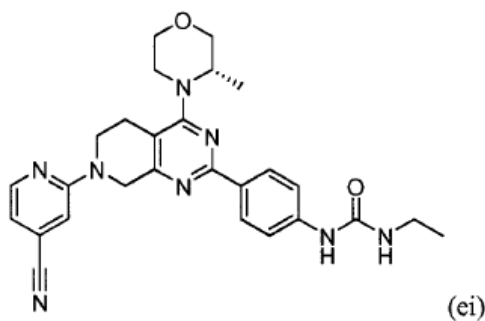
[0410]



[0411] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(3-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (eh): El compuesto eh se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 3-ciano-2-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 499 (M+H)^+$.

Ejemplo 109

[0412]

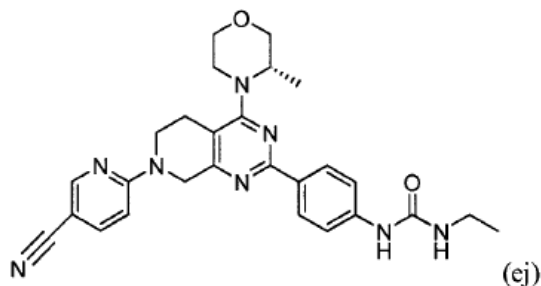


[0413] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(4-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-

ii)fenil)-3-etilurea (ei): El compuesto ei se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 4-ciano-2-cloropiridina. LC-MS: m/z = + 499 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 110

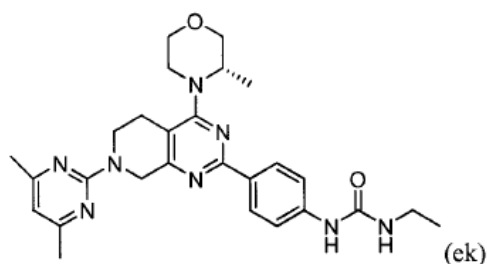
[0414]



[0415] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ej): El compuesto ej se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 5-ciano-2-cloropiridina. LC-MS: m/z = + 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

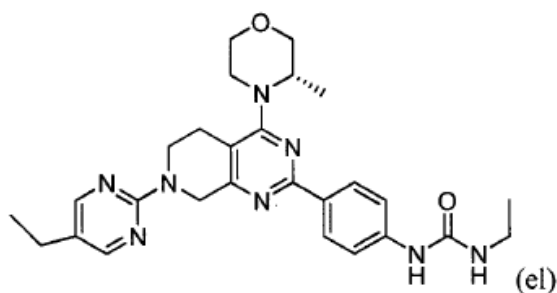
[0416]



[0417] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ek): El compuesto ek se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 4,6-dimetil-2-cloropiridina. LC-MS: m/z = + 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

[0418]

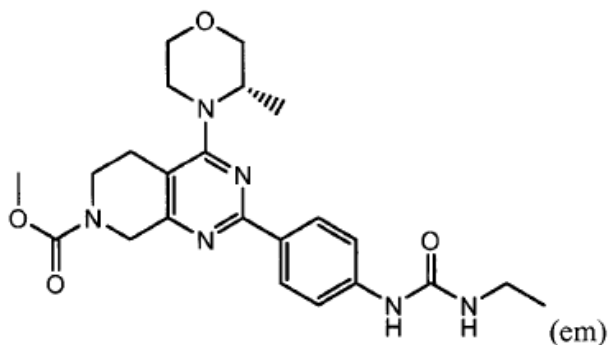


[0419] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (el): El compuesto el se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 4-etil-2-cloropiridina. LC-

MS: $m/z = + 499 (M+H)^+$.

Ejemplo 113

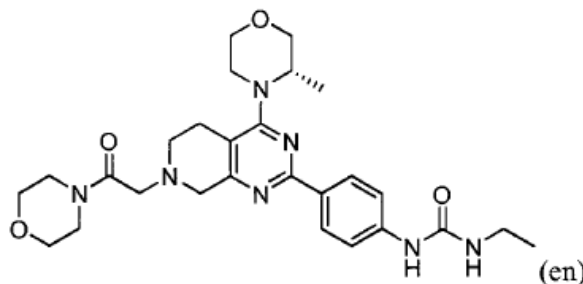
[0420]



[0421] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo (em): El compuesto em se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de metilo. LC-MS: $m/z = + 455 (M+H)^+$.

Ejemplo 114

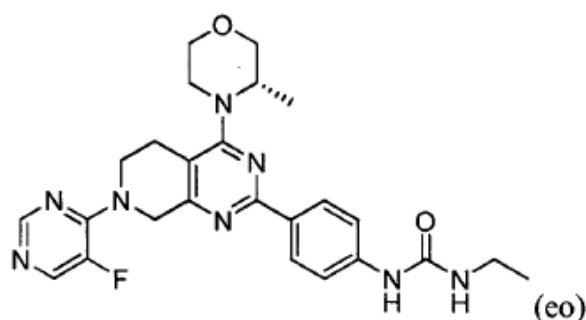
[0422]



[0423] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-morfolino-2-oxoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (en): El compuesto en se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 93 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de morfolin-4-carbonilo. LC-MS: $m/z = + 482 (M+H)^+$.

Ejemplo 115

[0424]

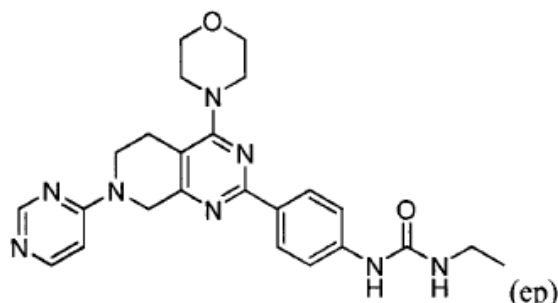


[0425] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (eo): El compuesto eo se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 5-fluoro-4-

cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 493 (M+H)^+$.

Ejemplo 116

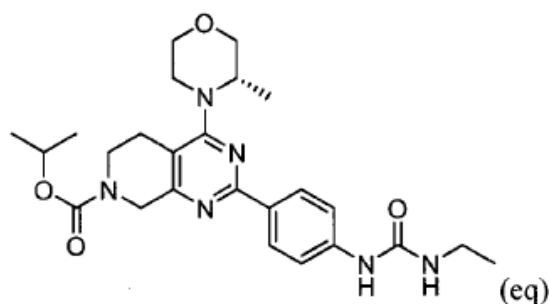
[0426]



[0427] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ep): El compuesto ep se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 461 (M+H)^+$.

Ejemplo 117

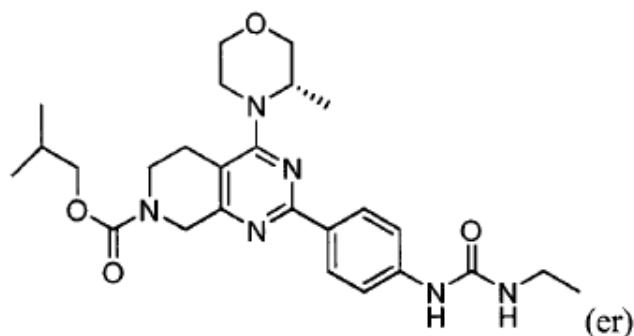
[0428]



[0429] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isopropilo (eq): El compuesto eq se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de isopropilo. LC-MS: $m/z = + 483 (M+H)^+$.

Ejemplo 118

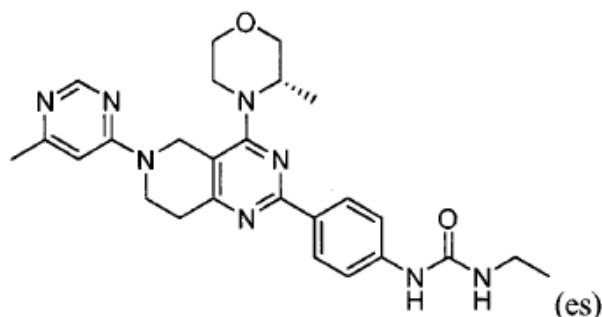
[0430]



[0431] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isobutilo (er): El compuesto er se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de isobutilo. LC-MS: $m/z = + 497 (M+H)^+$.

Ejemplo 119

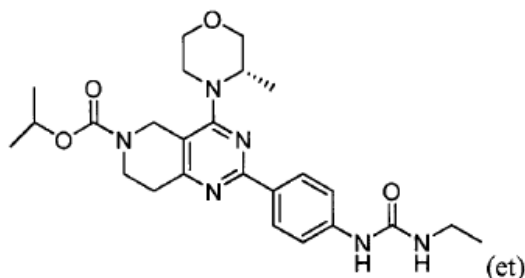
[0432]



[0433] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (es): El compuesto es se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 6-metil-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 489 (M+H)^+$.

Ejemplo 120

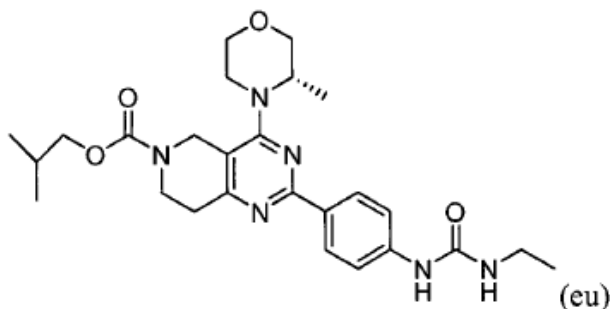
[0434]



[0435] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isopropil (et): El compuesto et se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de isopropilo. LC-MS: $m/z = + 483 (M+H)^+$.

Ejemplo 121

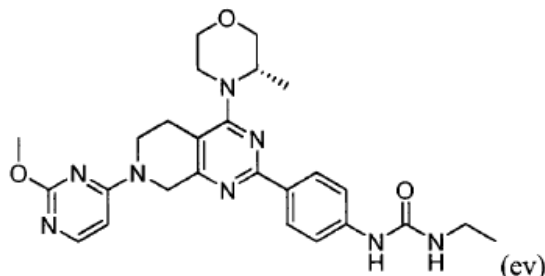
[0436]



[0437] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isobutilo (eu): El compuesto eu se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloroformiato de isobutilo. LC-MS: $m/z = + 497 (M+H)^+$.

Ejemplo 122

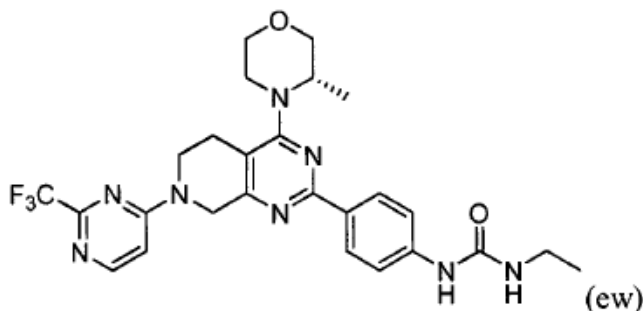
[0438]



[0439] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ev): El compuesto ev se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-metoxi-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 505 (M+H)^+$.

Ejemplo 123

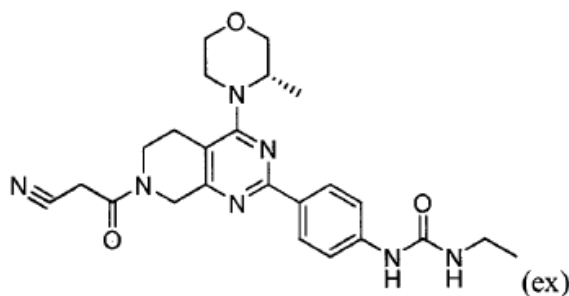
[0440]



[0441] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ew): El compuesto ew se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con la 2-trifluorometil-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 543 (M+H)^+$.

Ejemplo 124

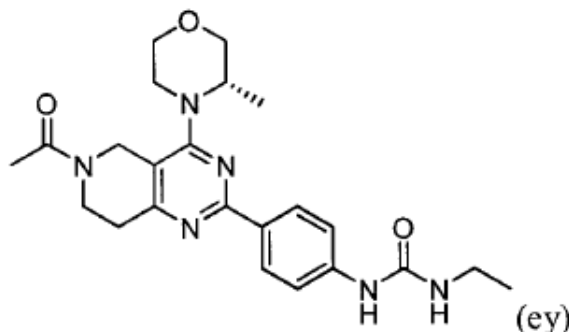
[0442]



[0443] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ex): El compuesto ex se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de 2-cianoacetilo. LC-MS: $m/z = + 464 (M+H)^+$.

Ejemplo 125

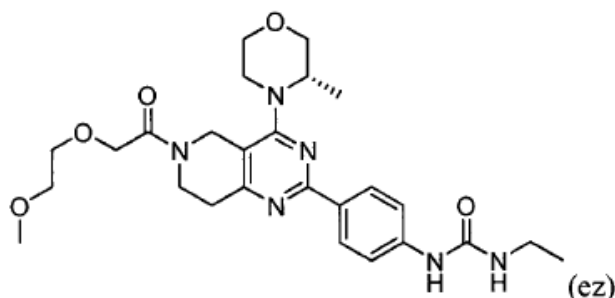
[0444]



[0445] Síntesis de (S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ey): El compuesto ey se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de acetilo. LCMS: $m/z = + 439$ (M+H)⁺.

Ejemplo 126

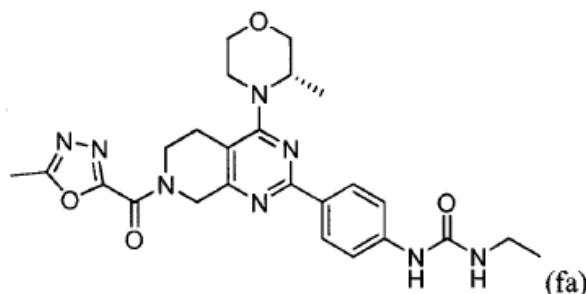
[0446]



[0447] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ez): El compuesto ez se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo. LC-MS: $m/z = + 513$ (M+H)⁺.

Ejemplo 127

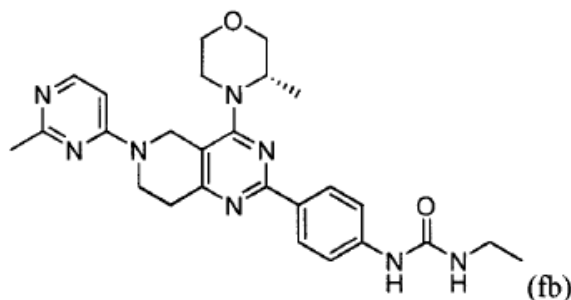
[0448]



[0449] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fa): El compuesto fa se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 213 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico. LC-MS: $m/z = + 507$ (M+H)⁺.

Ejemplo 128

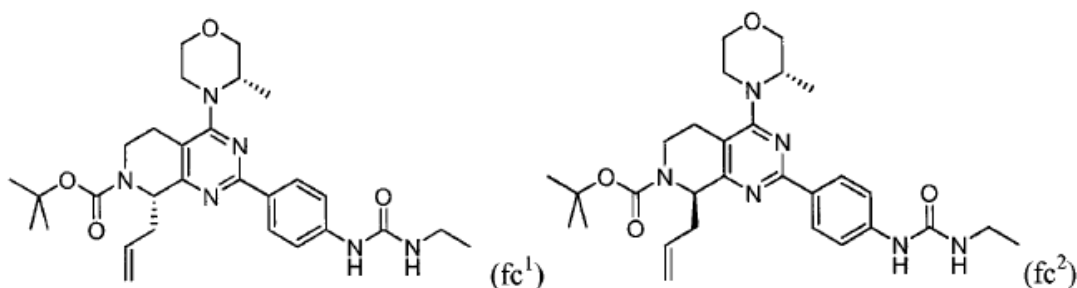
[0450]



[0451] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fb): El compuesto fb se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-metil-4-cloropiridina. LC-MS: m/z = + 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

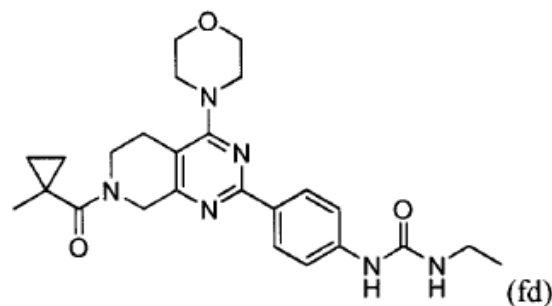
[0452]



[0453] Síntesis de 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (fc1); y de 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((R)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (fc2): Los compuestos fc1 y fc2 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 Etapa 2 mediante la reacción de 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en columna quiral. LC-MS: m/z = + 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

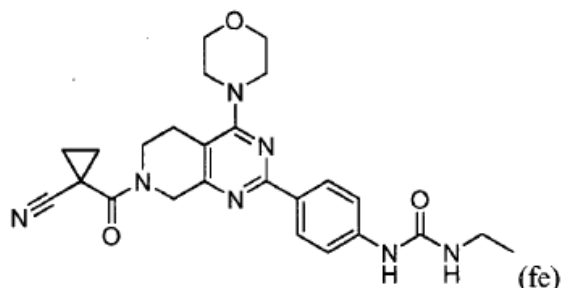
[0454]



[0455] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fd): El compuesto fd se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 213 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con ácido 1-metilciclopropanecarboxílico. LC-MS: m/z = + 465(M+H)⁺.

Ejemplo 131

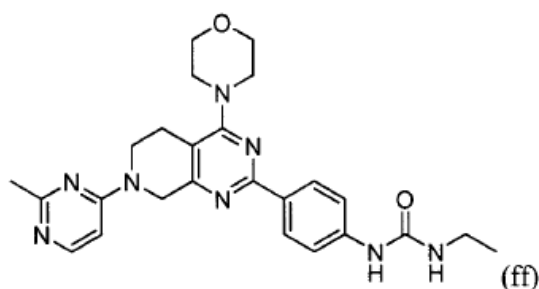
[0456]



[0457] Síntesis de 1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (fe): El compuesto fe se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 213 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con el ácido 1-cianociclopropanecarboxílico. LG-MS: $m/z = + 476(M+H)^+$.

Ejemplo 132

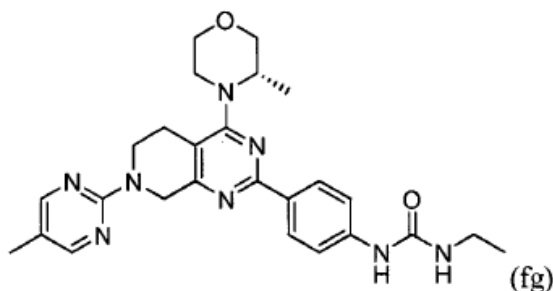
[0458]



[0459] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ff): El compuesto ff se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-metil-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 475(M+H)^+$.

Ejemplo 133

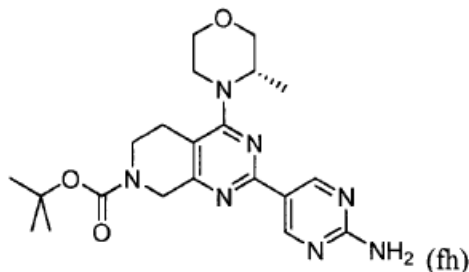
[0460]



[0461] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fg): El compuesto fg se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 5-metil-2-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 489(M+H)^+$.

Ejemplo 134

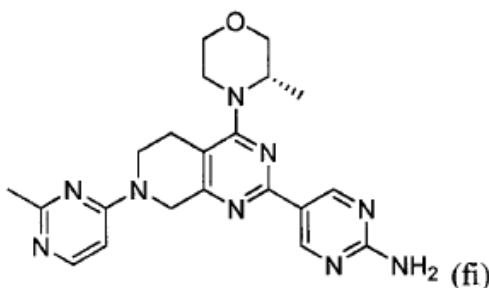
[0462]



[0463] Síntesis de 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (fh): El compuesto fh se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 Etapa 2 mediante la reacción de 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina. LC-MS: $m/z = + 428 (M+H)^+$.

Ejemplo 135

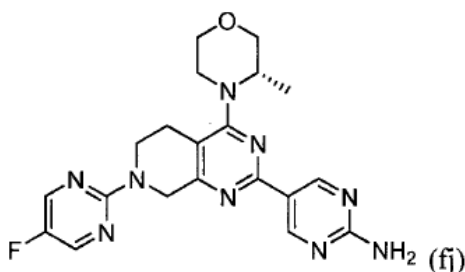
[0464]



[0465] Síntesis de (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (fi): El compuesto fi se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina con 2-metil-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 420 (M+H)^+$.

Ejemplo 136

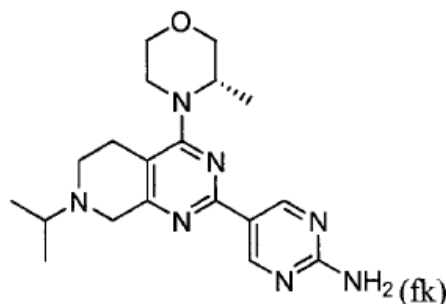
[0466]



[0467] Síntesis de (S)-5-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (fj): El compuesto fj se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina con 2-metil-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 424 (M+H)^+$.

Ejemplo 137

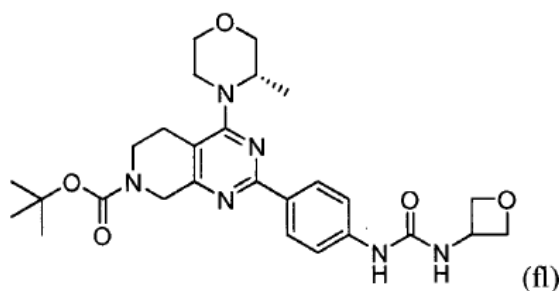
[0468]



[0469] Síntesis de (S)-5-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (fk): El compuesto fk se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina con bromuro de isopropilo. LC-MS: m/z = + 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

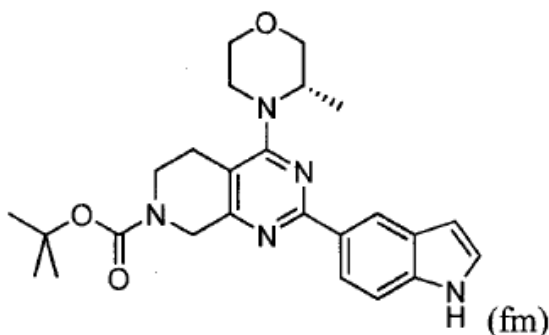
[0470]



[0471] Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-oxetan-3-ilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (fl): El compuesto fl se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 30 mediante la reacción de 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo con oxetan-3-amina. LC-MS: m/z = + 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

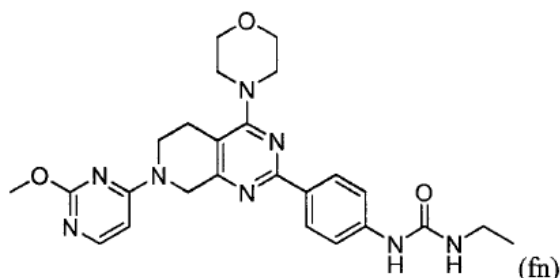
[0472]



[0473] Síntesis de 2-(1H-indol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (fm): El compuesto fm se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 Etapa 2 mediante la reacción de 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo con ácido 1H-indol-5-ilborónico. LC-MS: m/z = + 450 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

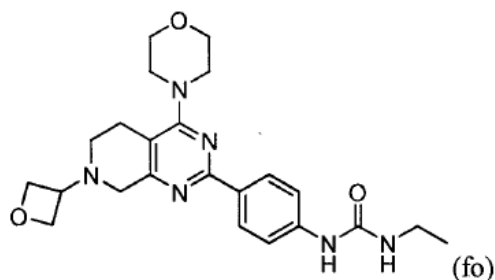
[0474]



[0475] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fn): El compuesto fn se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-metoxi-4-cloropiridina. LC-MS: $m/z = + 491 (M+H)^+$.

Ejemplo 141

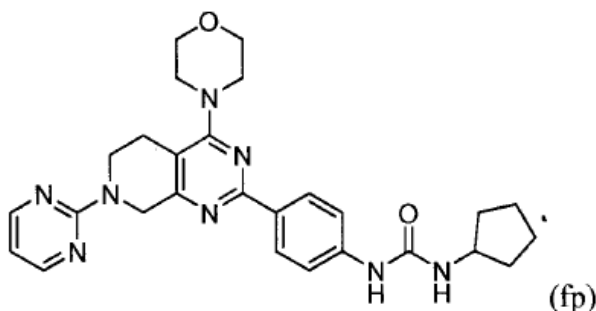
[0476]



[0477] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fo): El compuesto fo se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 8 mediante la reacción de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con oxetan-3-ona. LC-MS: $m/z = + 439 (M+H)^+$.

Ejemplo 142

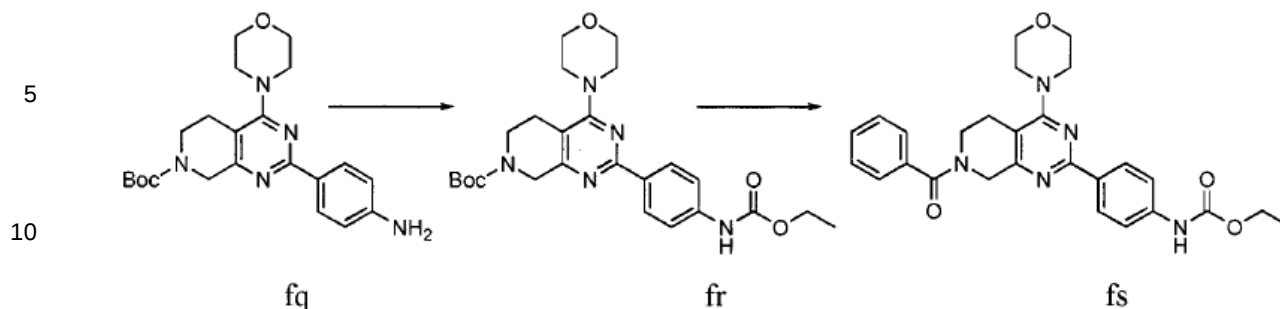
[0478]



[0479] Síntesis de 1-ciclopentil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fp): El compuesto fp se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 e 2, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se utilizó 1-ciclopentil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2: LC/MS- $m/z +501,3 (M+H)^+$.

Ejemplo 143

[0480]



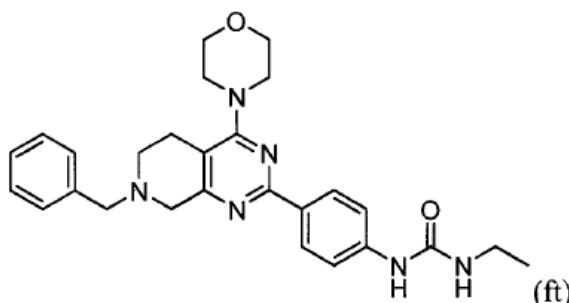
[0481] Síntesis del compuesto fs:

[0482] Etapa 1 - Síntesis de fr: El compuesto fq (véase el ejemplo 145) (180 mg, 0,44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,00 ml, 37,0 mmol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,00E2 uL, 1,15 mmol), a continuación se añadió cloroformato de etilo (85 uL, 0,89 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. El material crudo se pasó por el rotavapor sobre gel de sílice, a continuación se sometió a cromatografía en columna utilizando una columna 4g con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para producir el material deseado (fr): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.6, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.61 (t, J = 5.2, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 2.73-2.63 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1, 3H).

[0483] Etapa 2 - Síntesis del compuesto fs: El compuesto fr (149 mg, 0,308 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (2,0 ml, 31 mmol) y se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol) de una vez. Los compuestos volátiles se extrajeron mediante un rotavapor y el residuo resultante (aceite) se lavó con Et_2O , produciendo un precipitado sólido blanco. El precipitado se separó por filtración, a continuación se disolvió en CH_2Cl_2 y MeOH y se agitó con una resina de carbonato PS 0,16g (2,5-3,6 mmol N/g) durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 . A continuación, el filtrado se concentró hasta un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. El material crudo se colocó en un vial de reacción y se añadieron cloruro de metileno (1,5 ml, 23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (160 uL, 0,92 mmol), a continuación se añadió cloruro de benzoílo (50,0 uL, 0,431 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con 5 ml de agua y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 adicional (3x5 ml), las fracciones orgánicas se combinaron y se extrajeron los compuestos volátiles bajo presión reducida para producir un sólido de color canela. Este sólido se trituró con 0,5 ml de DMF, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de agua. Esto produjo un producto el polvo blanco puro fs: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 8.34 - 8.08 (m, J = 32.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 7H), 4.79 - 4.44 (m, J = 74.2 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 5H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z = + 488,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 144

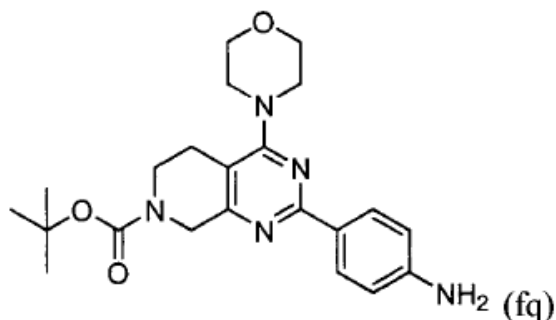
[0484]



[0485] Síntesis de 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ft): El compuesto ft se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 35, excepto que se utilizó el 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de metilo en lugar del 1-bencil-4-oxo-3-piperidincarboxilato de metilo en la etapa 1 del ejemplo 35, y se omitió la etapa 3 (se manera que el grupo N-bencilo no se intercambi6 por un N-Boc): LC/MS-m/z +473.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 145

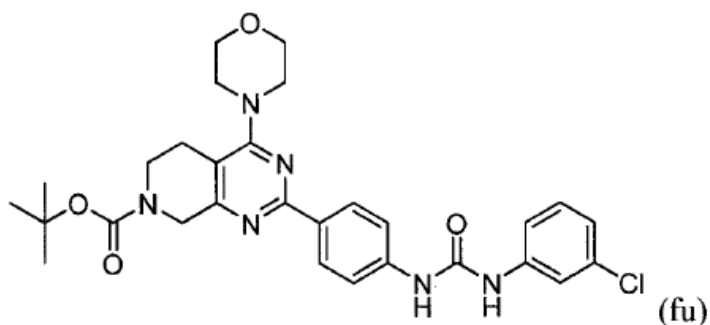
[0486]



[0487] Síntesis de 2-(4-aminofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (fq): El compuesto fq se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1 y 2, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar del 2,4-dicloro-5H-pirroló [3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 y se utilizó la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2. LC/MS-m/z +412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

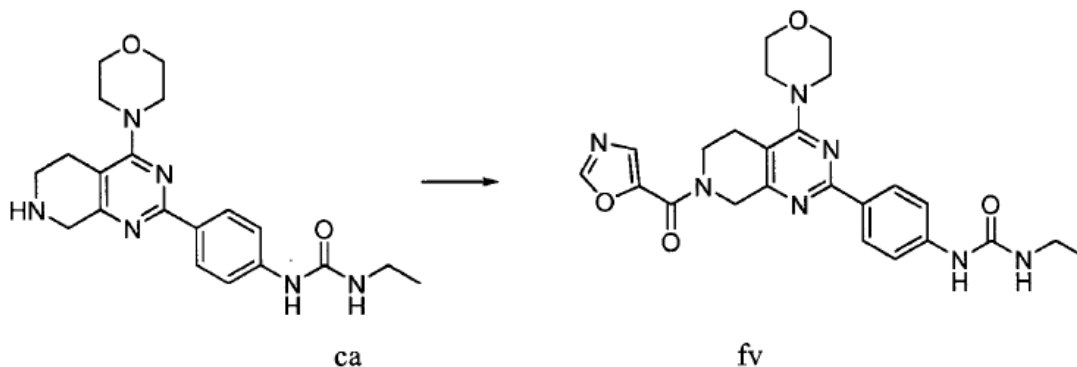
[0488]



[0489] Síntesis de 2-(4-(3-(3-clorofenil)ureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (fu): El compuesto fu se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 143, excepto que se utilizó 1-cloro-3-isocianatobenceno en lugar de cloroformiato de etilo en la etapa 1. LC/MS-m/z +565.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

[0490]

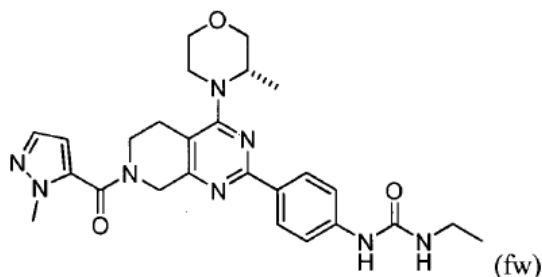


[0491] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fv): Se disolvieron (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (71 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,0E1 uL, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL, 13 mmol). Se pesaron en un vial el ácido oxazol-5-carboxílico (30,0 mg, 0,265 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (27,8 mg, 0,206 mmol) y clorhidrato N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (49,9 mg, 0,260 mmol), y se añadió la solución de aminas, a

continuación se agitó la mezcla de reacción durante la noche. El precipitado resultante se extrajo mediante filtración y se lavó con H₂O. El sólido resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.54 (m, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.54 (m, 7H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H) LC-MS: m/z = + 492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

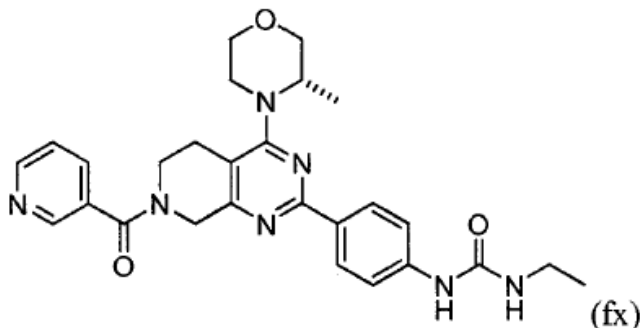
[0492]



[0493] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fw): El compuesto fw se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 147, excepto que se utilizó el ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico. LC/MS-m/z +505,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

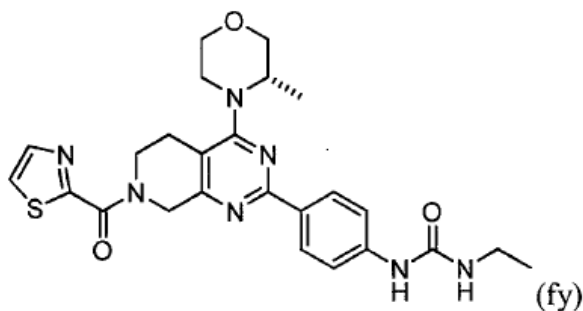
[0494]



[0495] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fx): El compuesto fx se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 147, excepto que se utilizó clorhidrato de cloruro de nicotinilo en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. LC/MS-m/z +502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

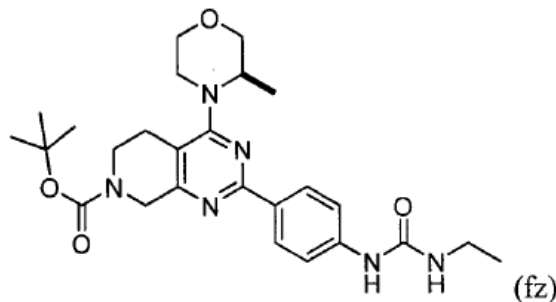
[0496]



[0497] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (fy): El compuesto fy se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 147, excepto que se utilizó cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. LC/MS-m/z +502.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

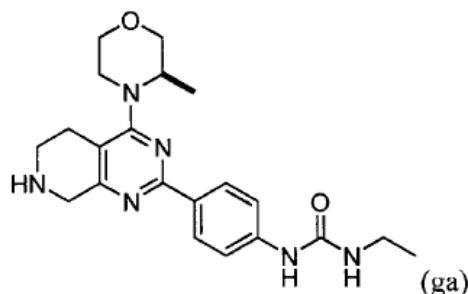
[0498]



[0499] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (fz): El compuesto fz se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1: LC/MS-m/z +497,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

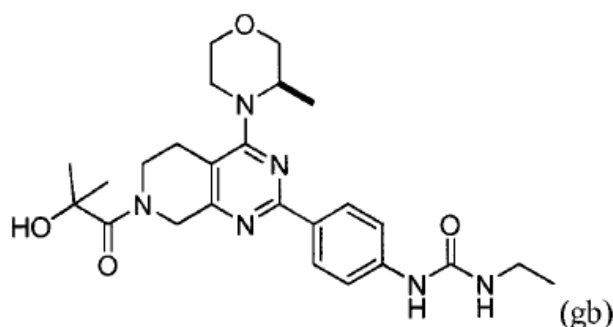
[0500]



[0501] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ga): El compuesto ga se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1: LC/MS-m/z +397,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

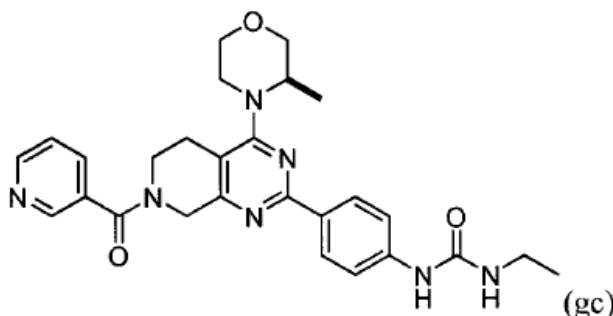
[0502]



[0503] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gb): El compuesto gb se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 147, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1. Adicionalmente, se utilizó el ácido 2-hidroxiisobutírico en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico en el ejemplo 147: LC/MS-m/z +483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

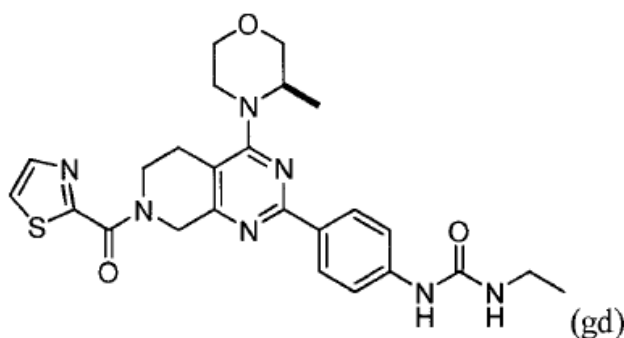
[0504]



[0505] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gc): El compuesto gc se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 147, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1. Adicionalmente, se utilizó clorhidrato de cloruro de nicotinoil en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en el ejemplo 159: LC/MS-m/z +502,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

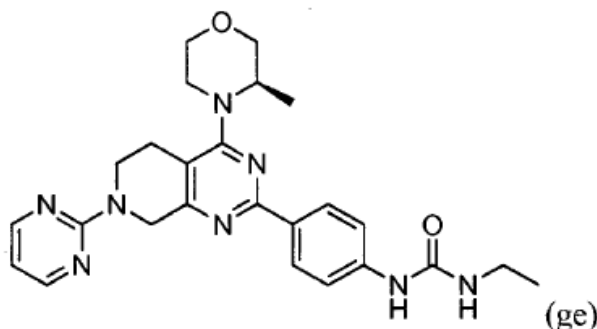
[0506]



[0507] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gd): El compuesto gd se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 147, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1. Adicionalmente, se utilizó el cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en el ejemplo 159: LC/MS-m/z +508,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

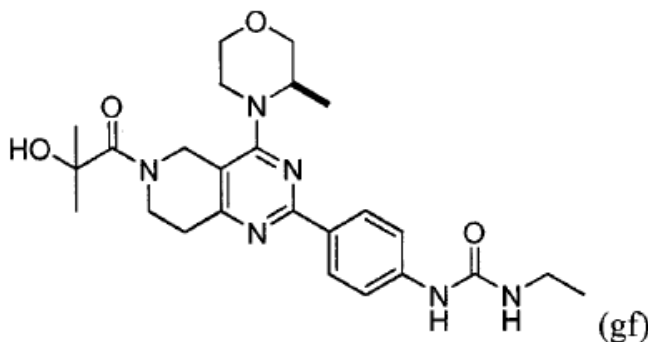
[0508]



[0509] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ge): El compuesto ge se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, excepto que se utilizó el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1: LC/MS-m/z +475,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

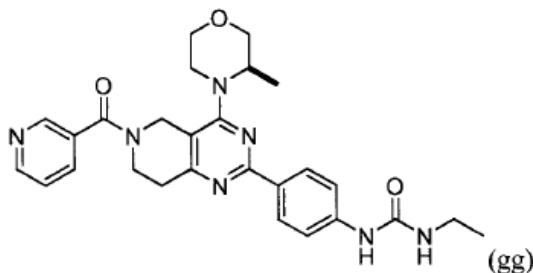
[0510]



[0511] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gf): El compuesto gf se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 147, excepto que se utilizó 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 4 del ejemplo 35. Adicionalmente, se utilizó ácido 2-hidroxiisobutírico en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico en el ejemplo 147: LC/MS-m/z +483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

[0512]

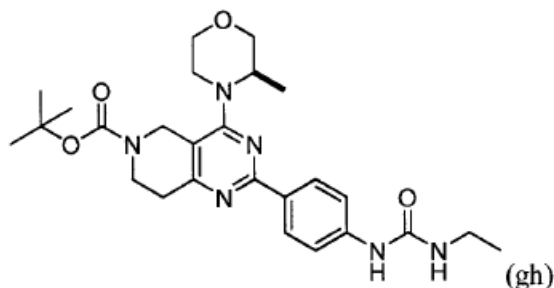


[0513] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: El compuesto gg se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 147, excepto que se utilizó 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 4 del ejemplo 35. Adicionalmente, se utilizó ácido 2-hidroxiisobutírico en lugar de clorhidrato de cloruro de nicotínico, se utilizó en lugar ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en el ejemplo 147:

LC/MS-m/z +502.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

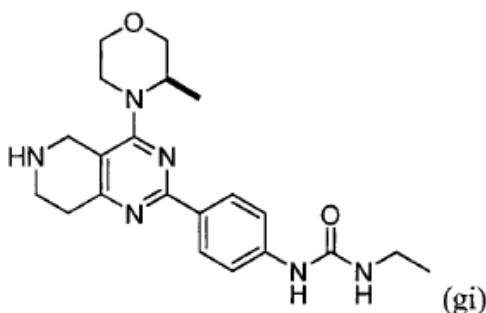
[0514]



[0515] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (gh): El compuesto gh se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 35, excepto que se utilizó 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 4: LC/MS-m/z +497,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

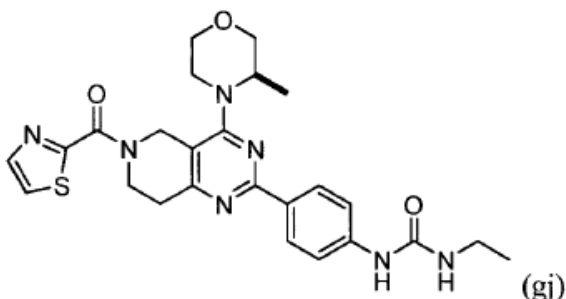
[0516]



[0517] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gi): El compuesto gi se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 35, excepto que se utilizó 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 4: LC/MS-m/z +397,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

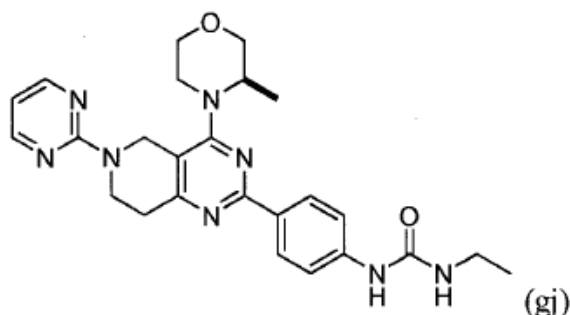
[0518]



[0519] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gj): El compuesto u se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 147, excepto que se utilizó 3R-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 4 del ejemplo 35. Adicionalmente, se utilizó cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico, 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en el ejemplo 147: LC/MS-m/z +508,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

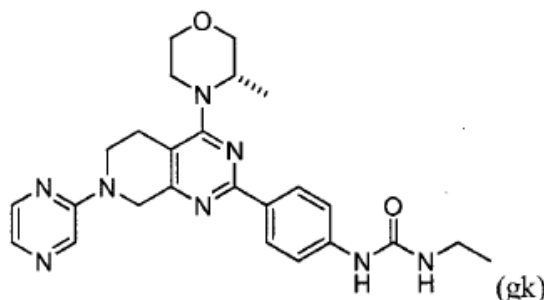
[0520]



[0521] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gj): El compuesto gj se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 2, excepto que se utilizó la 3R-3-metilmorfolina en lugar de la morfolina en la etapa 4 del ejemplo 35: LC/MS-m/z +475,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

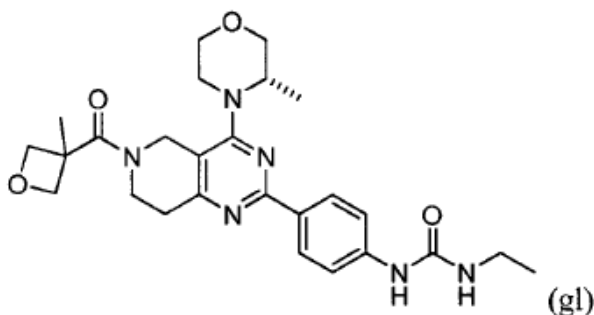
[0522]



[0523] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gk): El compuesto gk se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 65 y 66, excepto que se utilizó la 2-cloropirazina en lugar de la 2-cloropirimidina en el ejemplo 66 y la reacción se llevó a cabo durante 2 horas a 130°C: LC/MS-m/z +475,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

[0524]

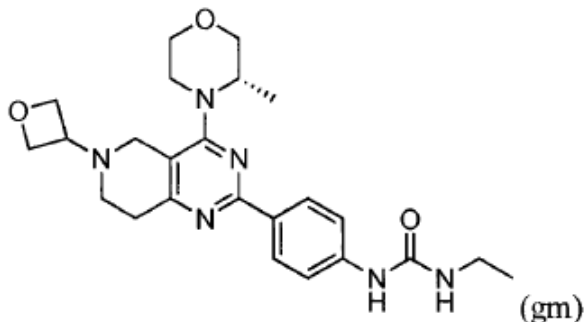


[0525] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gl): El compuesto gl se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 147, excepto que se utilizó el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico, y se utilizó el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en lugar del 1-hidroxibenzotriazol y el clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en el ejemplo 147: LC/MS-m/z

+495,3 (M+H)+.

Ejemplo 165

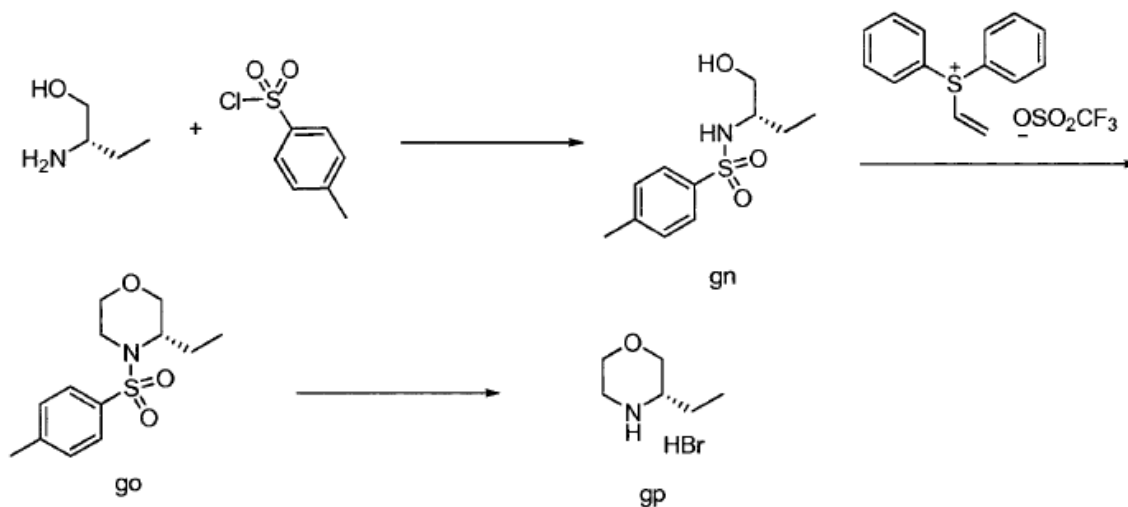
[0526]



[0527] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gm): El compuesto gm se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 35 y 8, excepto que se utilizó oxetan-3-ona en lugar de 4-hidroxibenzaldehído en el ejemplo 8: LC/MS-m/z +453,2 (M+H)+.

Ejemplo 166

[0528]



[0529] Síntesis de bromhidrato de (S)-3-etilmorfolina (gp):

[0530] Etapa 1- (S)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (gn): Se disolvieron (2S)-2-aminobutan-1-ol (2,1 ml, 22 mmol) y trietilamina (3,8 ml, 27 mmol) en cloruro de metileno (30 ml, 500 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (4,3 g, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 1X50 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir un sólido blanco. El material crudo se cristalizó en éter/hexano para producir (S)-N-(1-hidroxibutan-2-il)-4-etilbencenosulfonamida como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 1.61 - 1.39 (m, 1H), 1.19 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 0.63 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS: m/z = 244 (M+H).

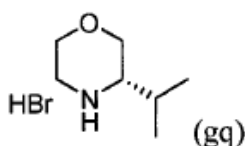
[0531] Etapa 2 - (S)-3-etil-4-tosilmorfolina (go): El compuesto gn (800 mg, 3 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió trietilamina (0,92 ml, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió trifluorometanosulfonato de difenil (vinil)sulfonilo (1,25 g, 3,45 mmol), disuelto en diclorometano (10 ml), gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 2X30 ml

de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron. El filtrado se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (100% Hex a 60% EtOAc/Hex) para producir (S)-3-etil-4-tosilmorfolina (go) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.19 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (dtd, $J = 28.6, 14.0, 7.4$ Hz, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 3H); LC-MS: $m/z = 270$ (M + H).

[0532] Etapa 3 – Bromhidrato de (S)-3-etilmorfolina (gp): Se disolvieron el compuesto go (220 mg, 0,82 mmol) y fenol (150 mg, 1,6 mmol) en 4,1 M de bromuro de hidrógeno en ácido acético (2,4 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en éter y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter para proporcionar el bromhidrato de (S)-3-etilmorfolina (gp) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.19 (m, 3H), 1.67 (dtd, $J = 28.6, 14.0, 7.4$ Hz, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 3H).

Ejemplo 167

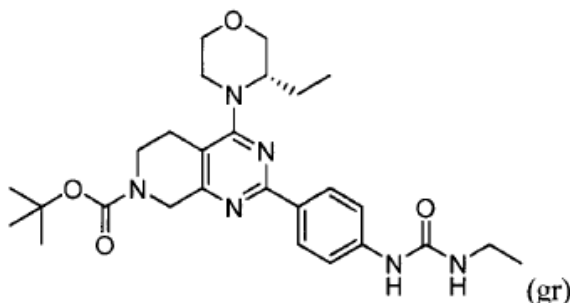
[0533]



[0534] Síntesis de bromhidrato de (S)-3-isopropilmorfolina (gq): El compuesto gq se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 166, pero utilizando (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol en lugar de (2S)-2-aminobutan-1-ol en la etapa 1 del ejemplo 166: LC-MS: $m/z = +130$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 167

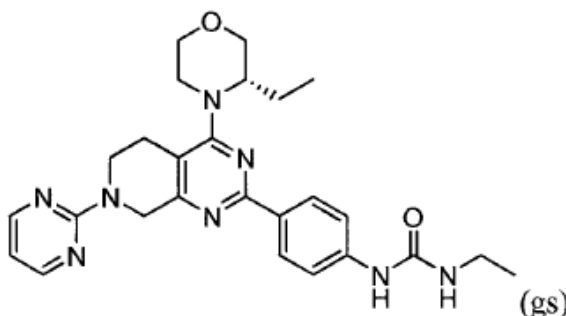
[0535]



[0536] Síntesis de 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (gr): El compuesto gr se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 65, pero utilizando bromhidrato de (S)-3-etilmorfolina en la etapa 1 del ejemplo 65 en lugar de morfolina: LC-MS: $m/z = +511$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 168

[0537]

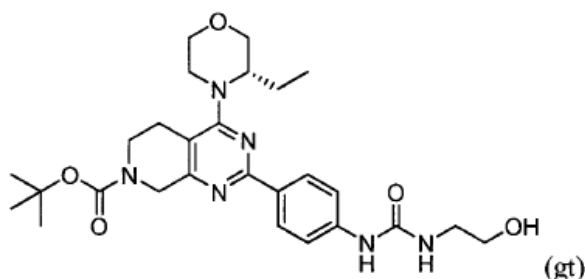


[0538] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gs): El compuesto gs se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 mediante

la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-cloropirimidina: LC-MS: $m/z = + 489 (M+H)^+$.

Ejemplo 169

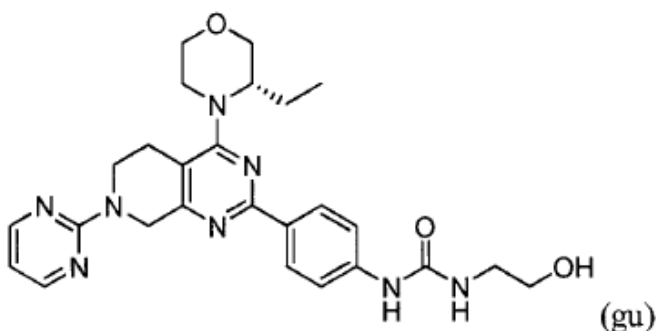
[0539]



[0540] Síntesis de 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (gt): El compuesto gt se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30, excepto que se utilizó etanolamina en lugar de ciclopropilmetilamina: LC-MS: $m/z = + 527 (M+H)^+$.

Ejemplo 170

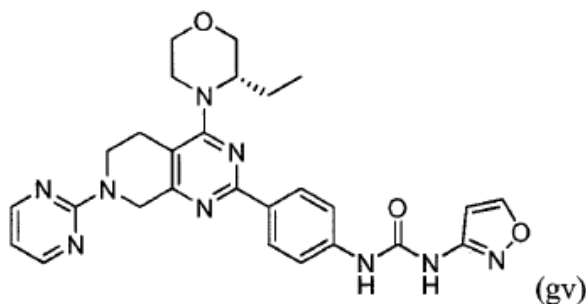
[0541]



[0542] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (gu): El compuesto gu se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30, excepto que se utilizó etanolamina en lugar de ciclopropilmetilamina: LC-MS: $m/z = + 505 (M+H)^+$.

Ejemplo 171

[0543]

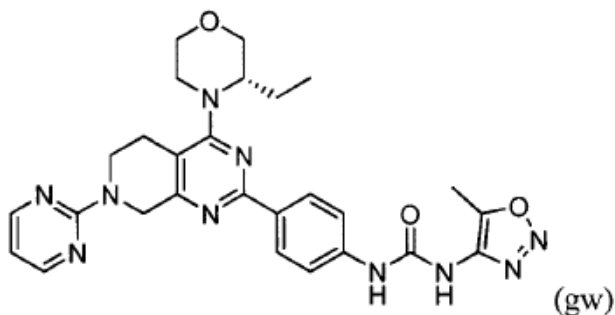


[0544] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea (gv): El compuesto gv se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30,

excepto que se utilizó isoxazol-3-amina en lugar de ciclopropilmetilamina: LC-MS: $m/z = + 528 (M+H)^+$.

Ejemplo 172

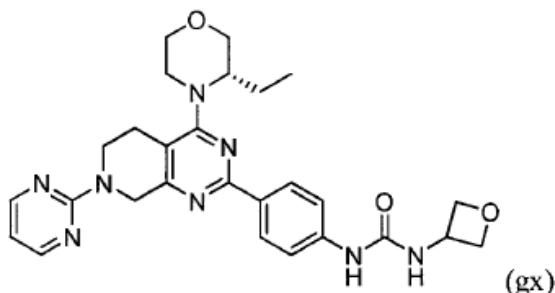
[0545]



[0546] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-il)urea (gw): El compuesto gw se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30, excepto que se utilizó 5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-amina en lugar de ciclopropilmetilamina: LCMS: $m/z = + 528 (M + H)^+$.

Ejemplo 173

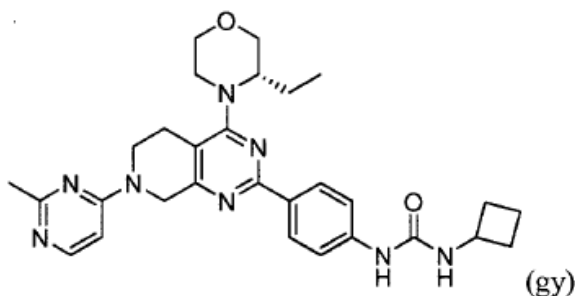
[0547]



[0548] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea (gx): El compuesto gx se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30, excepto que se utilizó oxetan-3-amina en lugar de ciclopropilmetilamina: LC-MS: $m/z = + 517 (M + H)^+$.

Ejemplo 174

[0549]

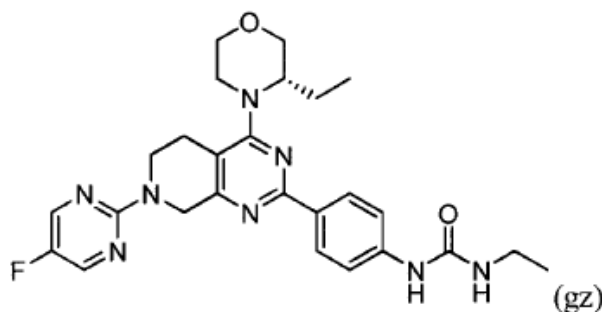


[0550] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gy): El compuesto gy se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 y el ejemplo 30, excepto que se utilizó 4-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 2-cloropirimidina en el ejemplo 2 y se

utilizó ciclobutanamina en lugar de ciclopropilmetilamina en el ejemplo 30: LC-MS: $m/z = + 529 (M + H)^+$.

Ejemplo 175

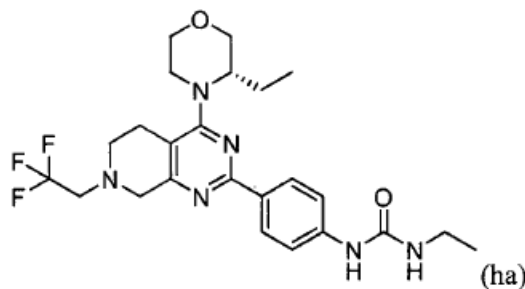
[0551]



[0552] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (gz): El compuesto gz se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 2 y el ejemplo 30, excepto que se utilizó 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 2-cloropirimidina en el ejemplo 2 y etilamina en lugar de ciclopropilmetilamina en el ejemplo 30: LC-MS: $m/z = + 507 (M + H)^+$.

Ejemplo 176

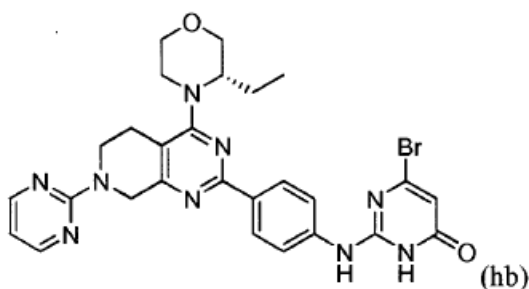
[0553]



[0554] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ha): El compuesto ha se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 5, pero mediante la reacción de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano en lugar de cloroformiato de bencilo: LC-MS: $m/z = + 493 (M + H)^+$.

Ejemplo 177

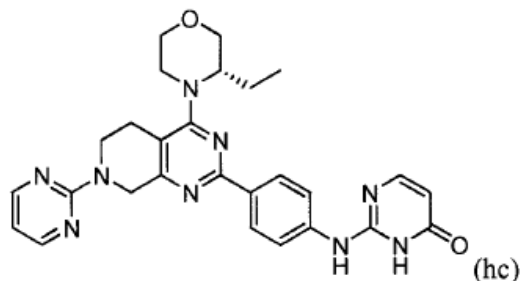
[0555]



[0556] Síntesis de (S)-6-bromo-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (hb): El compuesto hb se preparó utilizando el procedimiento general descrito en los ejemplos 2, 216 y 218: LC-MS: $m/z = + 591 (M+H)^+$.

Ejemplo 178

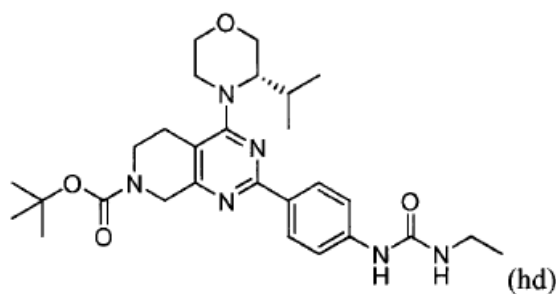
[0557]



[0558] Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (hc): El compuesto hc se preparó utilizando el procedimiento general descrito en los ejemplos 2, 216 y 218: LC-MS: $m/z = + 512$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 179

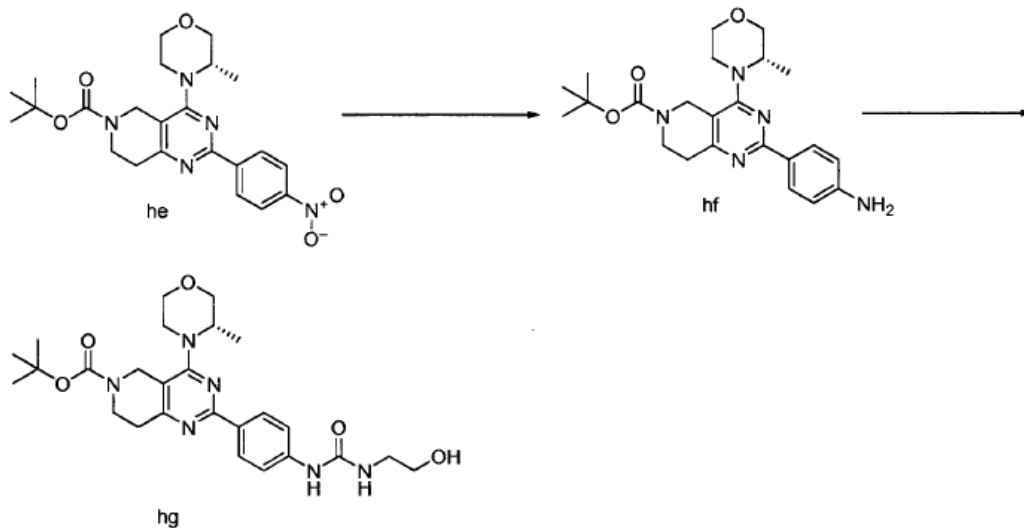
[0559]



[0560] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-isopropilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (hd): El compuesto hd se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 65, pero utilizando bromhidrato de (S)-3-isopropilmorfolina (ca) (véase, ejemplo 167) en la etapa 1 del ejemplo 65 en lugar de morfolina: LC-MS: $m/z = + 525$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 180

[0561]



[0562] Síntesis de 2-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (hg):

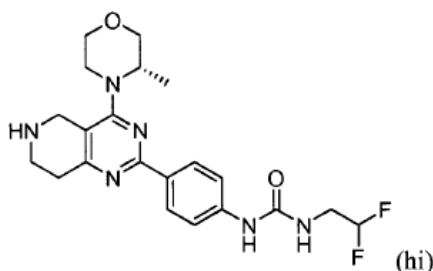
[0563] Etapa 1 - 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (he): El compuesto he se sintetizó utilizando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-nitrofenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1.

[0564] Etapa 2 - 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (hf): El compuesto hf se preparó utilizando el procedimiento general descrito en la etapa 2 del ejemplo 29, excepto que se utilizó 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo.

[0565] Etapa 3 - 2-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (hg): El compuesto hg se preparó utilizando el procedimiento general en el ejemplo 30, excepto que se utilizó etanolamina en lugar de ciclopropilmetilamina: LC/MS: $m/z = +513$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 181

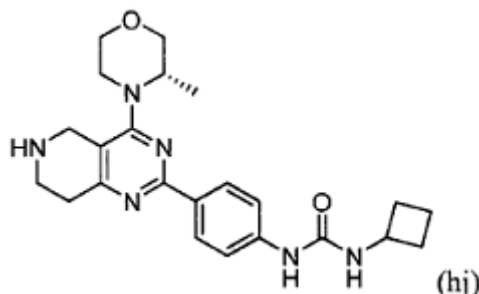
[0566]



[0567] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hi): El compuesto hi se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30 excepto que se utilizó 2,2-difluoroetilamina en lugar de ciclopropilmetilamina, y utilizando el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: LC-MS: $m/z = +433$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 182

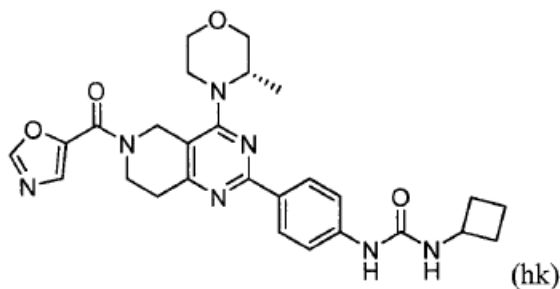
[0568]



[0569] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hj): El compuesto hj se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 30 excepto que se utilizó ciclobutanamina en lugar de ciclopropilmetilamina, y utilizando el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1: LC-MS: $m/z = +423$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 183

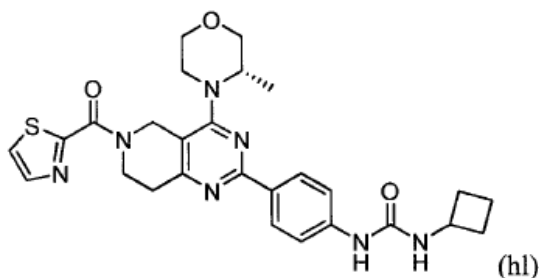
[0570]



[0571] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hk): El compuesto hk se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 5, 27 y 30: LC-MS: $m/z = +518(M+H)^+$.

Ejemplo 184

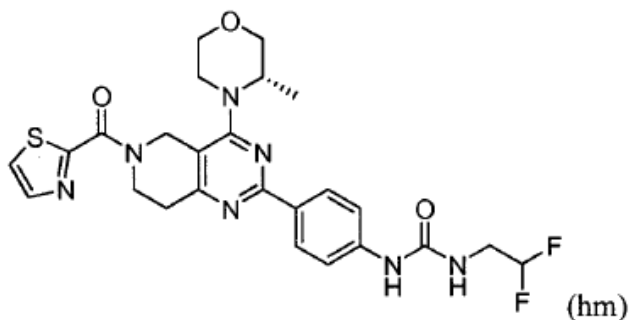
[0572]



[0573] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hl): El compuesto hl se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 5, 27 y 30: LC-MS: $m/z = +518(M+H)^+$.

Ejemplo 185

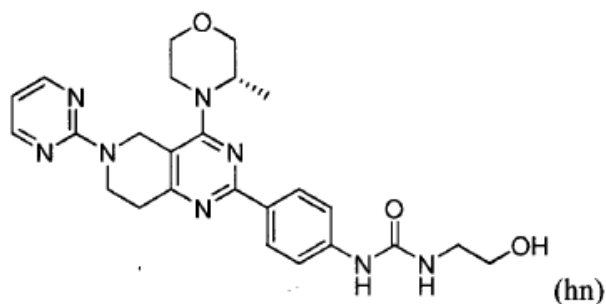
[0574]



[0575] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hm): El compuesto hm se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 5, 27 y 30: LC-MS: $m/z = + 544 (M + H)^+$.

Ejemplo 186

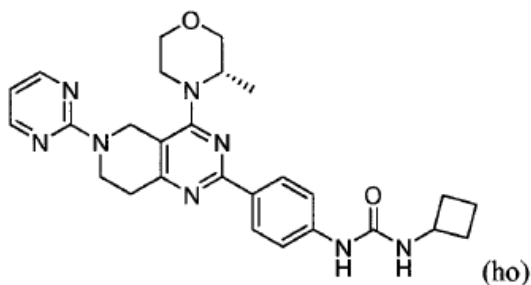
[0576]



[0577] Síntesis de (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hn): El compuesto hn se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 2, 27 y 30: LC-MS: $m/z = +491(M+H)^+$.

Ejemplo 187

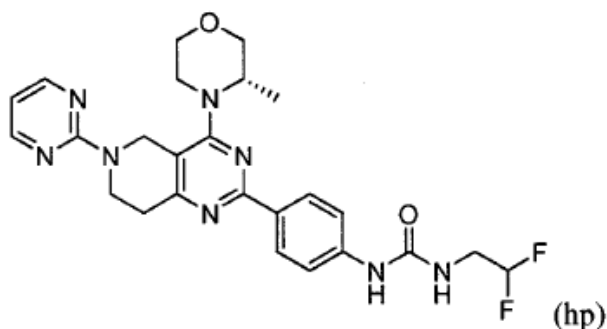
[0578]



[0579] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ho): El compuesto ho se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 2, 27 y 30: LC-MS: $m/z = +501(M+H)^+$.

Ejemplo 188

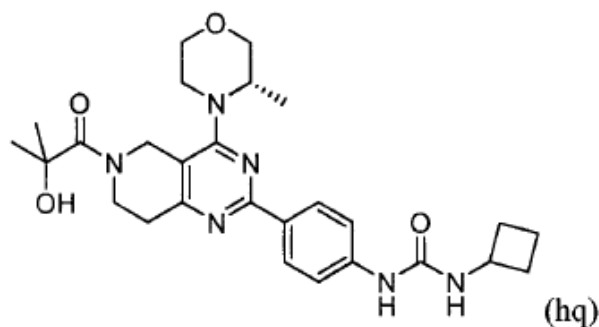
[0580]



[0581] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hp): El compuesto hp se sintetizó utilizando los procedimientos generales resumidos en los ejemplos 1, 2, 27 y 30: LC-MS: $m/z = +511(M+H)^+$.

Ejemplo 189

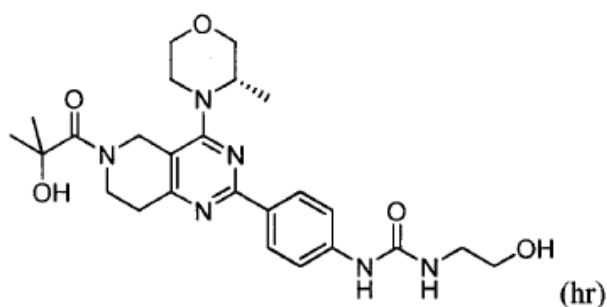
[0582]



[0583] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hq): El compuesto hq se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 27 y 30 y 147, excepto que se utilizó (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y 3S-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1. Adicionalmente, se utilizó el ácido 2-hidroxiisobutírico en lugar del ácido oxazol-5-carboxílico en el ejemplo 147: LC/MS-m/z +509 (M+H)⁺.

Ejemplo 190

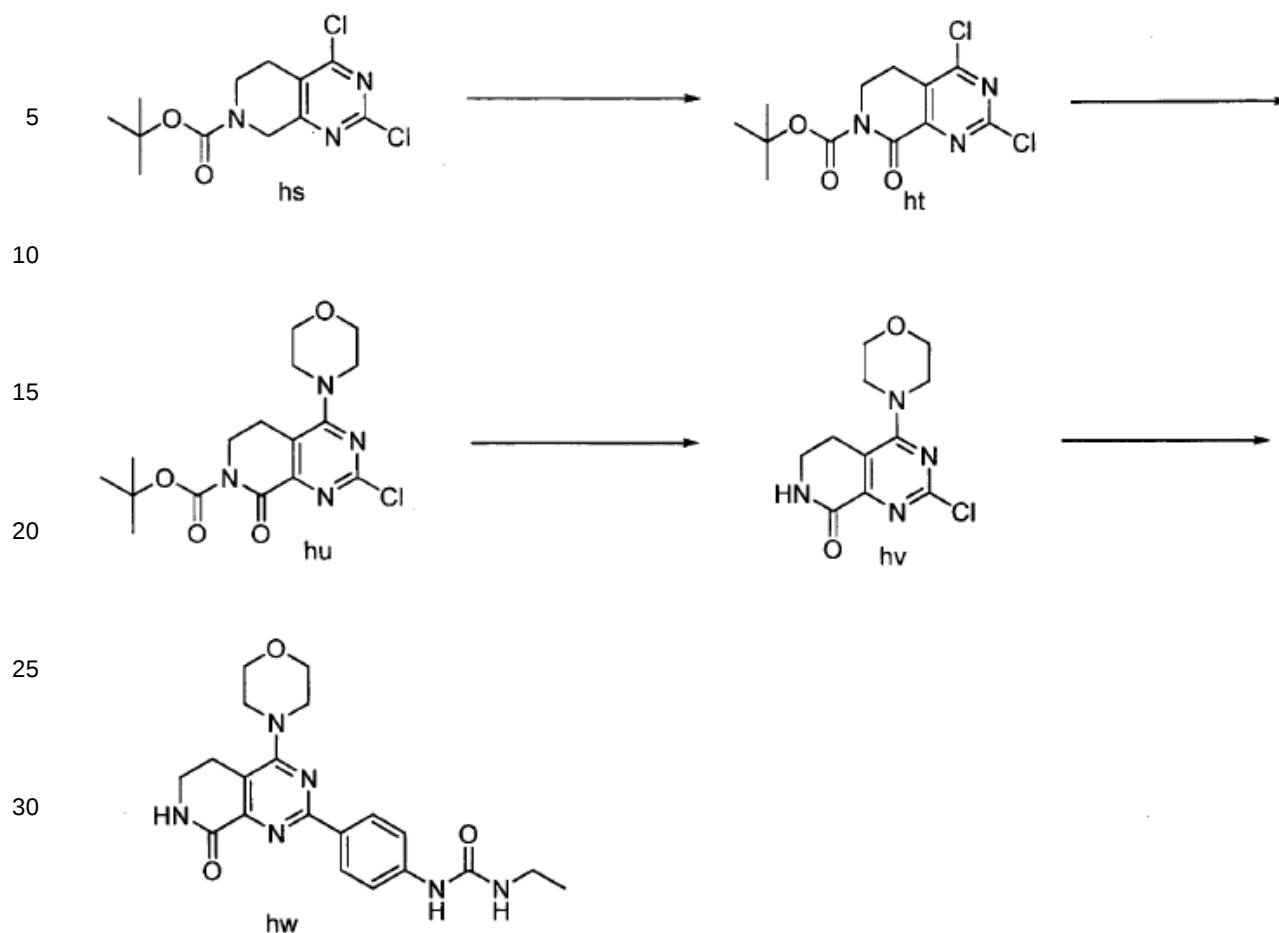
[0584]



[0585] Síntesis de (S)-1-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (hr): El compuesto hr se preparó, en general, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 27 y 30 y 147, excepto que se utilizó (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y se utilizó 3S-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 1 del ejemplo 1. Adicionalmente, se utilizó ácido 2-hidroxiisobutírico en lugar de ácido oxazol-5-carboxílico en el ejemplo 147: LC/MS-m/z +499 (M+H)⁺.

Ejemplo 191

[0586]



[0587] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hw):

[0588] Etapa 1 - 2,4-dicloro-8-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (ht): 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de t-butilo (hs, 1,5 g, 4,9 mmol), disuelto en acetato de etilo (40 ml, 500 mmol), se añadió a una mezcla de tetraóxido de rutenio (1,0E2 mg, 0,64 mmol) y 0,47 M de peryodato de sodio en agua (49 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se separó entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía flash (100% hex a 100% EtOAc) para producir el compuesto ht como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 3.1$ Hz, 5H); LC-MS: $m/z = + 319$ (M + H) $^+$.

[0589] Etapa 2 - 2-cloro-4-morfolino-8-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (hu): Se disolvió el 2,4-dicloro-8-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (ht) (500 mg, 2 mmol) en DMF (60 ml, 700 mmol), y a esta solución se añadió N,N-diisopropiletilamina (550 μL , 3,1 mmol), seguido de morfolina (160 μL , 1,9 mmol) en una única vez a 0°C. La solución resultante se agitó y se dejó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con 2X50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 1.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 12H); LC-MS: $m/z = + 370$ (M + H) $^+$.

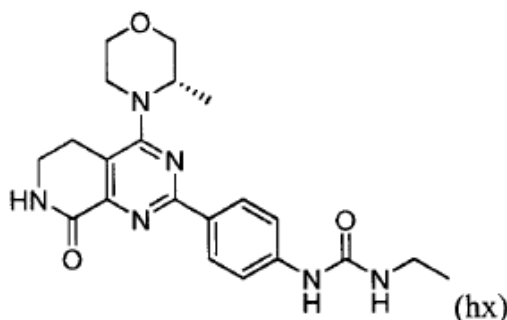
[0590] Etapa 3 - 2-cloro-4-morfolino-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona (hv): Se disolvió 2-cloro-4-morfolino-8-oxo-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (hu) (310 mg, 0,84 mmol) en 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (21 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se concentró para producir el producto como un sólido blanco que se utilizó sin purificación: LC-MS: $m/z = +270$ (M + H) $^+$.

[0591] Etapa 4 - 1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hw): Se pesaron en un vial para microondas 2-cloro-4-morfolino-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona (hv) (200 mg, 0,5 mmol),

éster pinacólico del ácido [4-etilureido)fenil]borónico (189 mg, 0,651 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (63 mg, 0,054 mmol). Se añadieron acetonitrilo (1,2 ml), 1,00 M de carbonato de sodio en agua (0,6 ml) y 1,00 M de acetato de potasio en agua (0,6 ml) y la mezcla se calentó hasta 110°C durante 15 minutos. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con 2X20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron y purificaron mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto hw: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.22 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: m/z = +397 (M + H) $^+$.

Ejemplo 192

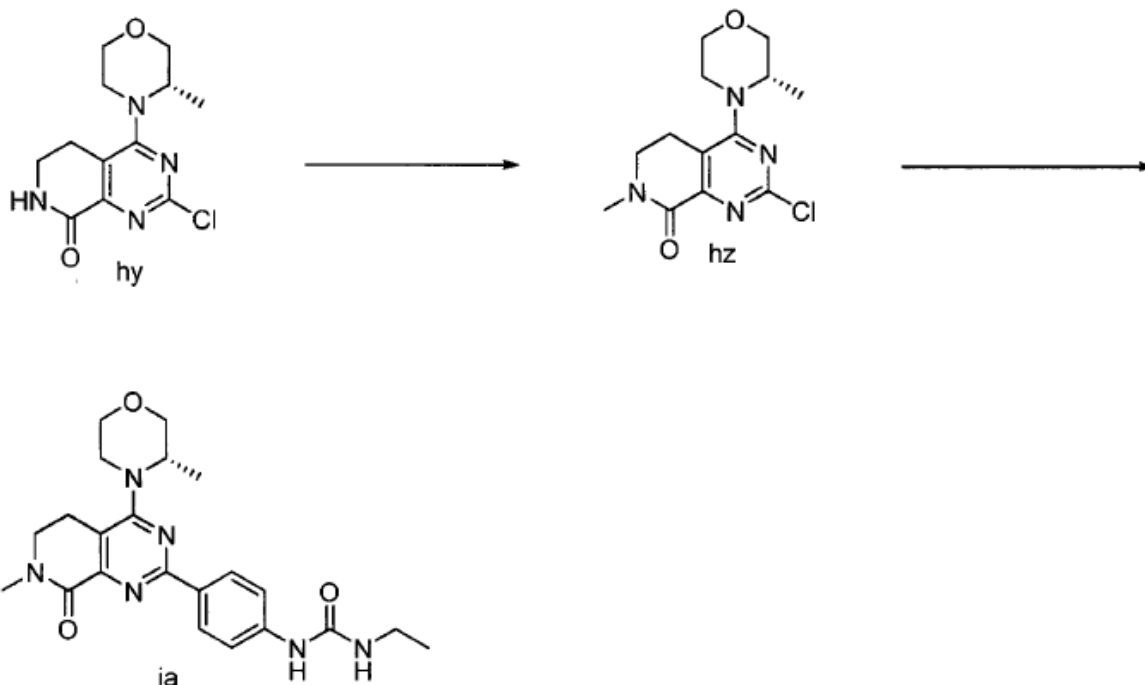
[0592]



[0593] (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (hx): El compuesto hx se sintetizó utilizando los procedimientos generales descritos en el ejemplo 191, excepto que se utilizó 3S-3-metilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 2: LC-MS: m/z = + 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 193

[0594]



[0595] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ia):

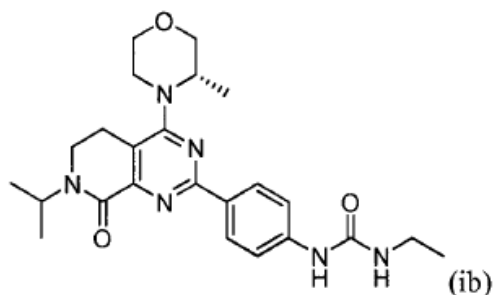
[0596] Etapa 1 - (S)-2-cloro-7-metil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona (hz): Se disolvió (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona (hy) (80 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a la mezcla de reacción se añadió carbonato de cesio (100 mg, 0,4 mmol). La mezcla

resultante se agitó a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, a continuación se añadió yoduro de metilo (16 uL, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con 3X20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (100% DCM a 10% MeOH/DCM) para producir el compuesto hz: LC-MS: m/z = + 384 (M + H)⁺.

[0597] Etapa 2 - (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ia): El compuesto ia se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó el compuesto hz en lugar de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo (b). LC-MS: m/z = 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 194

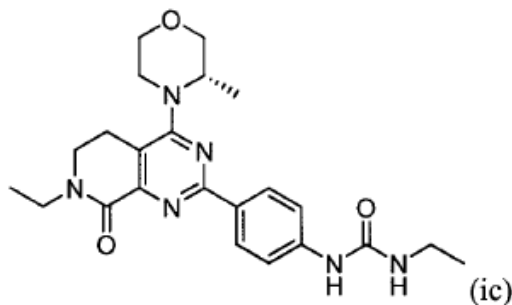
[0598]



[0599] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ib): El compuesto ib se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 193, excepto que se utilizó 2-yodopropano en lugar de yodometano en la etapa 1: LC-MS: m/z = + 453 (M + H)⁺.

Ejemplo 195

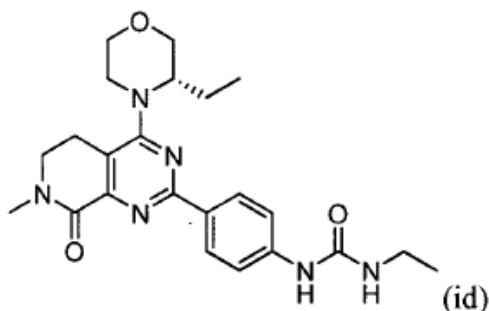
[0600]



[0601] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ic): El compuesto ic se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 193, excepto que se utilizó yodoetano en lugar de yodometano en la etapa 1: LC-MS: m/z = + 439 (M + H)⁺.

Ejemplo 196

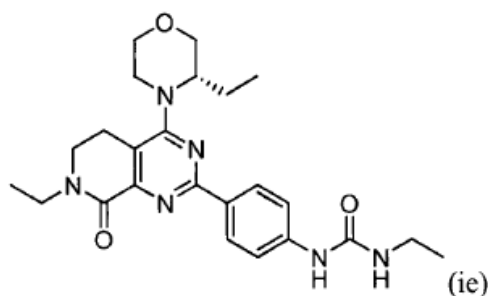
[0602]



[0603] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (id): El compuesto id se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en los ejemplos 191 y 193, excepto que se utilizó morfolina en lugar de morfolina en la etapa 2 del ejemplo 191: LC-MS: $m/z = + 439 (M + H)^+$.

Ejemplo 197

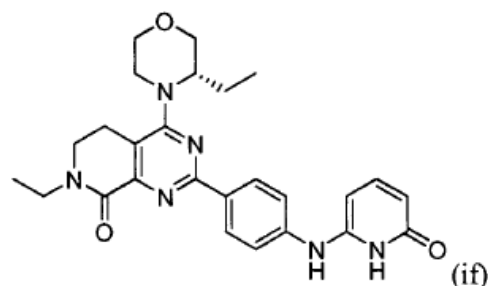
[0604]



[0605] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ie): El compuesto ie se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en los ejemplos 191 y 193, excepto que se utilizó 3S-3-etilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 2 del ejemplo 193 y se utilizó yodoetano en lugar de yodometano en la etapa 1 del ejemplo 193: LC-MS: $m/z = + 453 (M + H)^+$.

Ejemplo 198

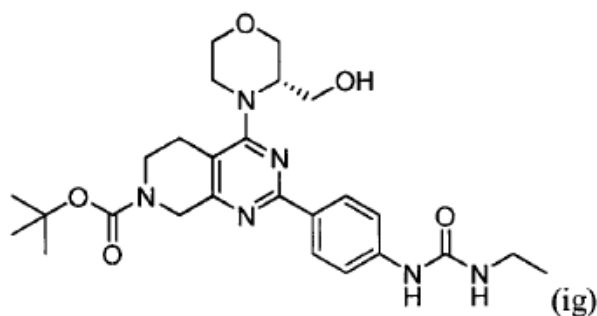
[0606]



[0607] Síntesis de (S)-7-etil-4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona (if): El compuesto if se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en los ejemplos 191, 201 y 193, excepto que se utilizó 3S-3-etilmorfolina en lugar de morfolina en la etapa 2 del ejemplo 191 y se utilizó yodoetano en lugar de yodometano en la etapa 1 del ejemplo 193: LC-MS: $m/z = + 475 (M + H)^+$.

Ejemplo 199

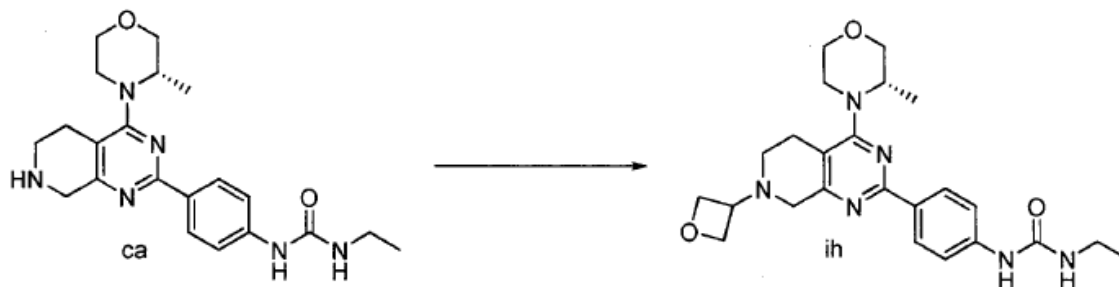
[0608]



[0609] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-(hidroximetil)morfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (ig): El compuesto ig se sintetizó utilizando el procedimiento general descrito en el ejemplo 65, excepto que se utilizó clorhidrato de 3S-3-hidroximetil morfolina en lugar de 3S-3-metilmorfolina en la etapa 1: LCMS: $m/z = + 513 (M + H)^+$.

Ejemplo 200

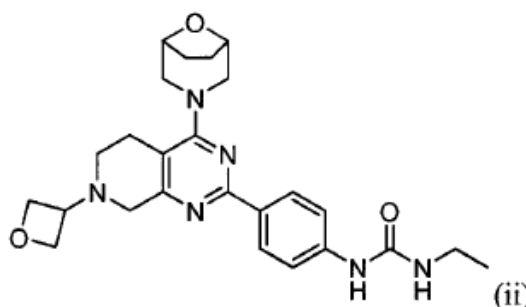
[0610]



[0611] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ih): Se agitó a 70°C bajo N_2 durante 3 horas una mezcla de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ca) (1,0 g, 2,5 mmol), 3-oxetanona (0,91 ml, 13 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml, 320 mmol). A continuación, la mezcla se enfrió y se vertió en $NaHCO_3$ diluido. Se separaron las fases orgánicas y acuosas. La fase acuosa se extrajo con 2 X 50 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía flash (100% DCM a 5%MeOH/DCM) para proporcionar el producto ih como un sólido amarillo pálido: 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 34.1, 22.2$ Hz, 6H), 3.43 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC-MS: $m/z = + 453 (M + H)^+$.

Ejemplo 201

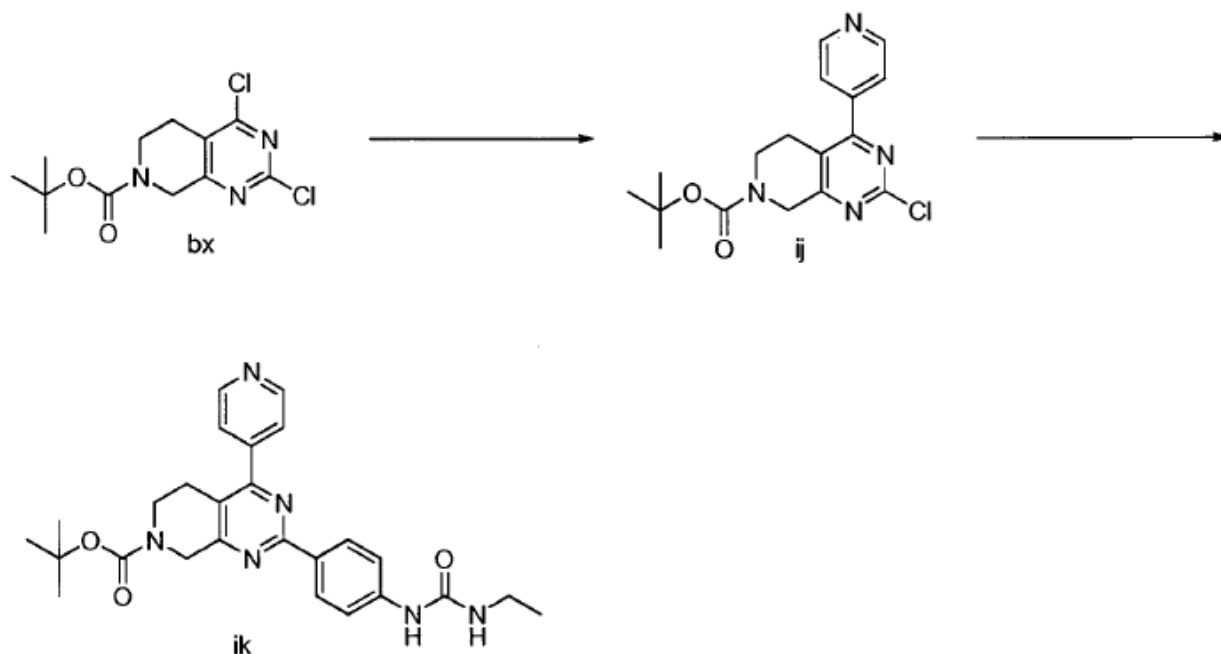
[0612]



[0613] Síntesis de 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ii): El compuesto ii se sintetizó utilizando los procedimientos generales descritos en los ejemplos 65 y 200, excepto que se utilizó clorhidrato de (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano en lugar de 3S-3-metilmorfolina en la etapa 1 del ejemplo 65: LC-MS: $m/z = + 465 (M + H)^+$.

Ejemplo 202

[0614]



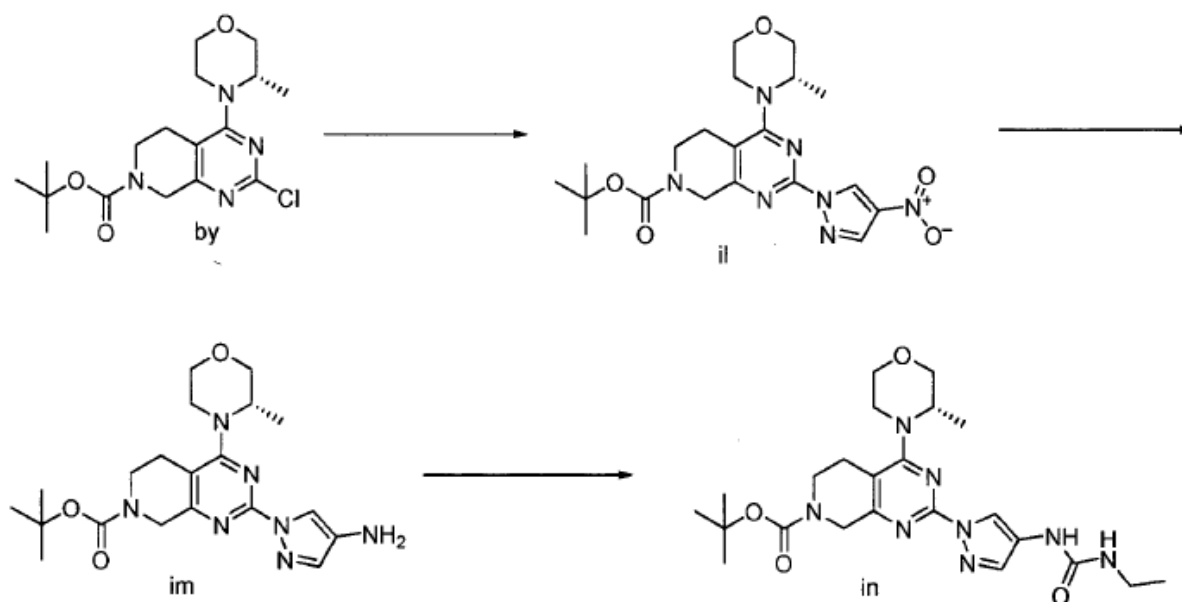
[0615] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**ik**):

[0616] Etapa 1- 2-Cloro-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**ij**): Se disolvieron 4-(tributylestannil)piridina (247 mg, 0,671 mmol), 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de t-butilo (**bx**) (200 mg, 0,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (**0**) (76 mg, 0,066 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró en gel de sílice y purificó mediante cromatografía flash (100% Hex a 80% EtOAc/Hex) para producir el compuesto **ij** como un sólido blanco: LC/MS: $m/z = + 347,8$ ($M + H$)⁺.

[0617] Etapa 2 - 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**ik**): Se pesaron en un vial para microondas el 2-cloro-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**ij**) (77 mg, 0,22 mmol), el éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenilborónico (77 mg, 0,26 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (**0**) (26 mg, 0,022 mmol). Se añadieron acetonitrilo (0,5 ml), 1,00 M de carbonato de sodio en agua (0,2 ml) y 1,00 M de acetato de potasio en agua (0,2 ml) al vial de reacción y la mezcla se calentó hasta 110°C durante 15min. La mezcla resultante se diluyó con 15 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía flash (100% DCM a 15% MeOH/DCM) para producir el compuesto **ik** como un sólido amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LCMS: $m/z = + 475$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 203

[0618]



[0619] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**in**):

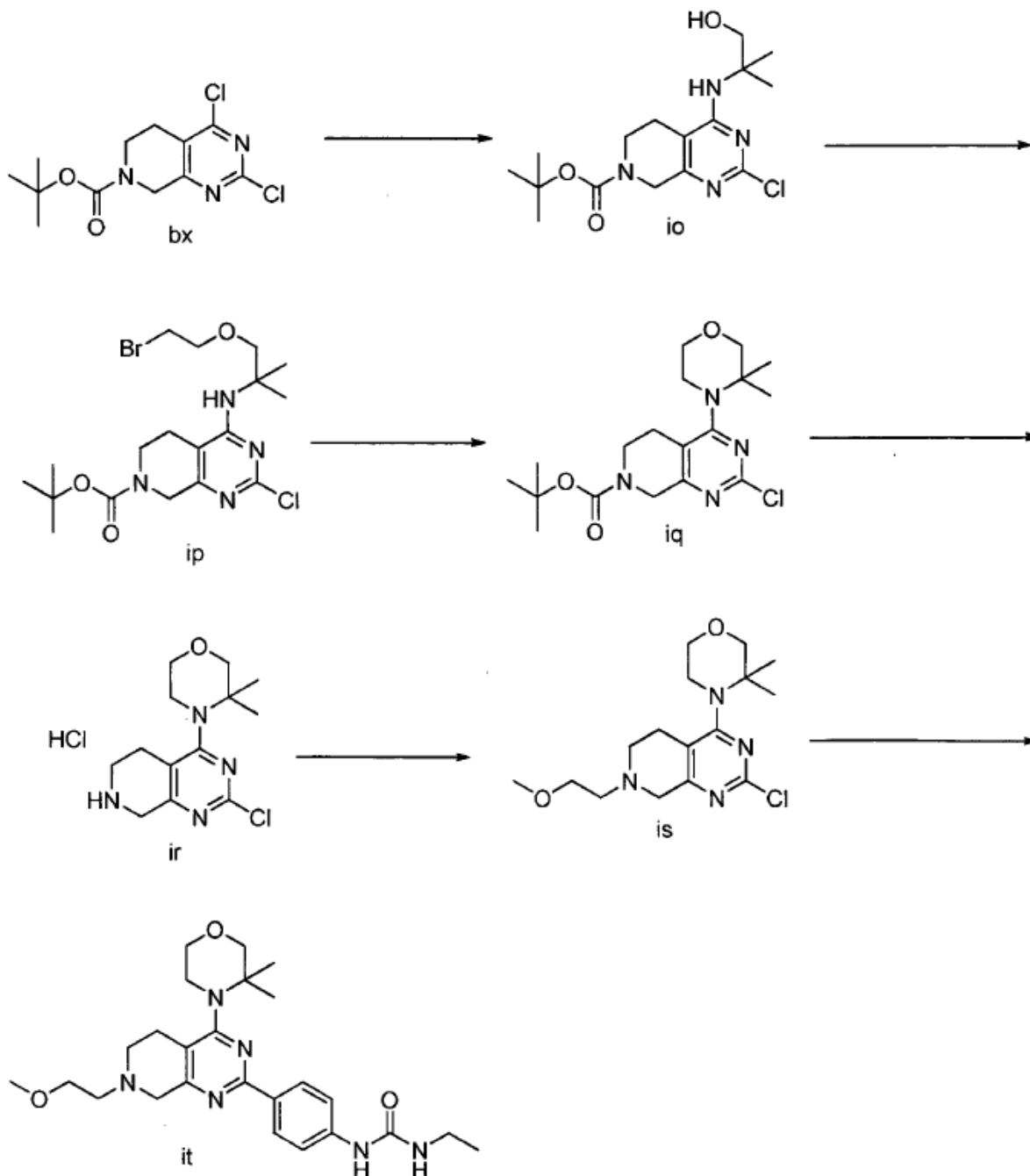
[0620] Etapa 1 - 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**il**): Se disolvieron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**by**) (150 mg, 0,41 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (69 mg, 0,61 mmol) en tolueno (2,0 ml). A esta mezcla se añadió carbonato de potasio (110 mg, 0,81 mmol). La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 20 minutos en el microondas y a continuación, se detuvo con la adición de agua. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche bajo vacío para producir el compuesto **il** como un sólido blanco que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación: LCMS: $m/z = +446$ ($M + H$)⁺.

[0621] Etapa 2 - 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**im**): Se cargó un vial de microondas con 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**il**) (150 mg, 0,34 mmol), hierro (188 mg, 3,37 mmol), cloruro de amonio (72,0 mg, 1,35 mmol) en etanol (0,3 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrajo con DCM (2X20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto deseado **im** como un sólido amarillo pálido que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación: LCMS: $m/z = +416$ ($M + H$)⁺.

[0622] Etapa 3 - 2-(4-(3-etilureido)-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**in**): Se disolvieron el 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**im**) (125 mg, 0,301 mmol) y el isocianato de etilo (140 μ L, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a 75°C durante 1h. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto "**in**" como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 18.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.87 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.77-3.50 (m, 6H), 3.51 - 3.36 (m, 3H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.04 (s, 3H); LCMS: $m/z = +487$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 204

[0623]



[0624] Síntesis del compuesto it:

[0625] Etapa 1 - 2-cloro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**io**): Se disolvió 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido-[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de t-butilo (**bx**) (2,0 g, 6,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,3 ml, 13 mmol), seguido de 2-amino-2-metil-1-propanol (530 μ L, 9,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo con 2X20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash (100% heptano a 100% EtOAc) produjo el compuesto **io** como un sólido amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 2.92 (d, J = 29.0 Hz, 6H), 1.47 (dd, J = 17.8, 11.7 Hz, 12H); LCMS: m/z = + 357.8 (M + H) $^+$.

[0626] Etapa 2 - 4-(1-(2-bromoetoxi)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (ip): Se disolvió el 2-cloro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (io) (1,1 g, 3,1 mmol) en DCM y a la mezcla de reacción se añadió NaH en aceite (6:4, hidruro de sodio:aceite mineral, 925 mg) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a 0°C, a continuación se añadió a la misma trifluorometanosulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio (5,1 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se puso a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se detuvo la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en gel de sílice, y se purificaron mediante cromatografía flash (100% Hep a 70% EtOAc/Hep) produciendo el compuesto ip como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 15H); LCMS: m/z = +364,8 (M + H) $^+$.

[0627] Etapa 3 - 2-cloro-4-(3,3-dimetilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (iq): Se disolvió 4-(1-(2-bromoetoxi)-2-metilpropan-2-ilamino)-2-cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (ip) (680 mg, 1,5 mmol) en N-metilpirrolidinona (2 ml) y se añadió yoduro de sodio (22 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se le añadió NaH en aceite (6:4, hidruro de sodio:aceite mineral, 120 mg). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 4 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con 2X25 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron en gel de sílice, y se purificaron mediante cromatografía flash (100% Hep a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto iq como un sólido blanco: LCMS: m/z = +383,8 (M + H) $^+$.

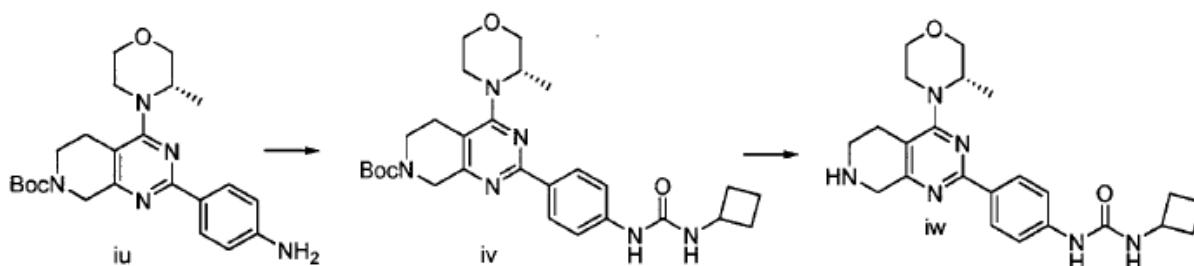
[0628] Etapa 4 - Clorhidrato de 4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,3-dimetilmorfolina (ir): Se disolvió 2-cloro-4-(3,3-dimetilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (iq) (230 mg, 0,60 mmol) en 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7,51 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la solución se concentró para producir el compuesto ir como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación: LCMS: m/z = +283,8 (M + H) $^+$.

[0629] Etapa 5 - 4-(2-cloro-7-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,3-dimetilmorfolina (is): Se disolvió el clorhidrato de 4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,3-dimetilmorfolina (ir) (238 mg, 0,746 mmol) en N-metilpirrolidinona (1,5 ml, 15 mmol) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (390 μL , 2,2 mmol), seguido de etano, 1-bromo-2-metoxi (1,40E2 μL , 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y la fase acuosa se extrajo con 3X20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto "is" que se utilizó sin purificación: LCMS: m/z = +341,8 (M + H) $^+$.

[0630] Etapa 6- 1-(4-(4-(3,3-dimetilmorfolino)-7-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (it): Se pesaron 4-(2-cloro-7-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3,3-dimetilmorfolina (is) (200 mg, 0,6 mmol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenilborónico (2,0E2 mg, 0,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (68 mg, 0,059 mmol) en un vial para microondas. Al vial de reacción se añadió acetonitrilo (1 ml), 1,00 M de carbonato de sodio en agua (0,6 ml) y 1,00 M de acetato de potasio en agua (0,6 ml), y la mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante 15 min. La reacción se detuvo con agua y la fase acuosa se extrajo con 2X20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash (100% DCM a 10% MeOH/DCM) produjo el compuesto "it" como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.73 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.81-2.55 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; LCMS: m/z = +469 (M + H) $^+$.

Ejemplo 205

[0631]



[0633] Etapa 1 - 2-(4-(3-ciclobutylureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iv): El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 30 sustituyendo el 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iu) por la 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y sustituyendo la ciclobutilamina por la amina ciclopropilmetilamina en el ejemplo 30. LC-MS: m/z = +524 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

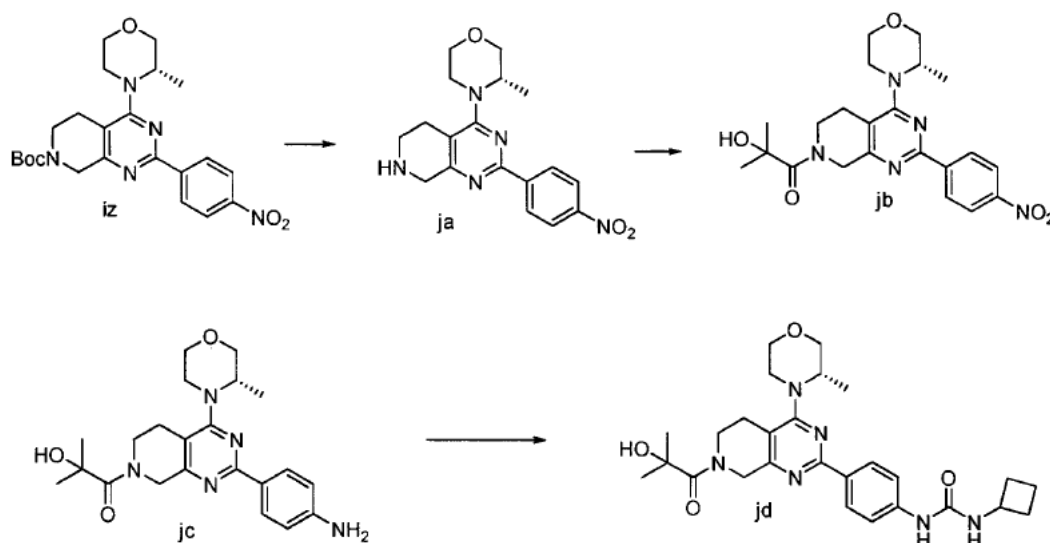
C1CN(C1)c2nc(N3CCNCC3)c4nc(NC(=O)NCC(F)F)c4 (ix)

Ejemplo 207

C1CC[C@H](C1)NC(=O)Nc2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4)C5CCN(C5)O

Ejemplo 208

[0639]



[0640] Síntesis del compuesto jd:

[0641] Etapa 1 - Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iz): El compuesto del título iz se preparó mediante el procedimiento general en el ejemplo 1, excepto que se utilizó el éster pinacólico del ácido 4-nitrofenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2 del ejemplo 1. LC-MS: $m/z = +456$.

[0642] Etapa 2 - Síntesis de clorhidrato de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ja): Se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 M, 50 ml) al compuesto iz (3,30 g, 7,24 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió éter (100 ml) y el precipitado se recogió mediante filtración, se enjuagó con éter, y se secó bajo vacío elevado para producir 2,74 g (90%) del compuesto del título ja como un sólido incoloro: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.67 - 8.49 (m, 2H), 8.41 - 8.24 (m, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.68 (m, 5H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 15.2$ Hz, 3H); LC-MS: $m/z = +356$.

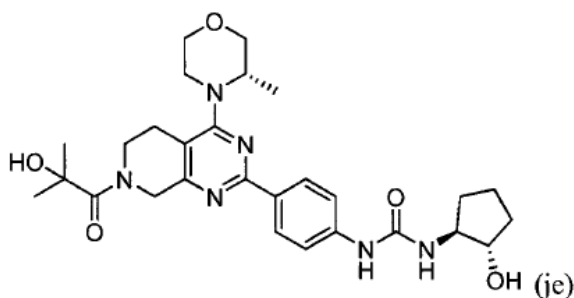
[0643] Etapa 3 - Síntesis de (S)-2-hidroxi-2-metil-1-(4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)propan-1-ona (jb): El producto ja de la etapa 2 (212 mg, 0,54 mmol) se trató con ácido 2-hidroxiisobutírico (112 mg, 1,08 mmol), HOBT (150 mg, 1,08 mmol), EDC (210 mg, 1,08 mmol), y DIPEA (0,47 ml, 2,7 mmol) en DMF (4,0 ml) durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (1 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH_4Cl (3 x 5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (1 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir 266 mg (94%) del compuesto del título jb como un aceite: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.48 (m, 8H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 11H), 1.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H); LC-MS: $m/z = +442$.

[0644] Etapa 4 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (jc). Se evacuó en un matraz una mezcla del producto jb de la etapa 3 (210 mg, 0,46 mmol), paladio al 10% sobre carbono (50 mg), y metanol (15 ml) bajo vacío y se volvió a llenar con H_2 (3 veces), y a continuación se agitó vigorosamente bajo 1 atm de H_2 durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,45 μm , a continuación se concentró para producir 194 mg del compuesto del título jc con un 90% de pureza (90% de rendimiento), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: $m/z = +426$.

[0645] Etapa 5 - Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jd). El compuesto jd se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 30, sustituyendo el producto de la etapa 4 (compuesto jc) por la 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina, y la ciclobutilamina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +510$.

Ejemplo 209

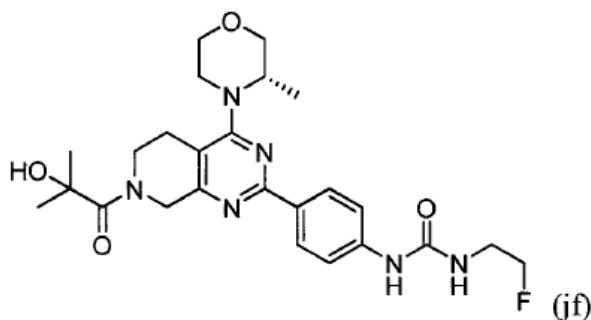
[0646]



[0647] Síntesis de 1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea (je): El compuesto je se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo el (1S,2S)-2-aminociclopentanol por la ciclobutil amina. LC-MS: $m/z = +539(M+H)^+$.

Ejemplo 210

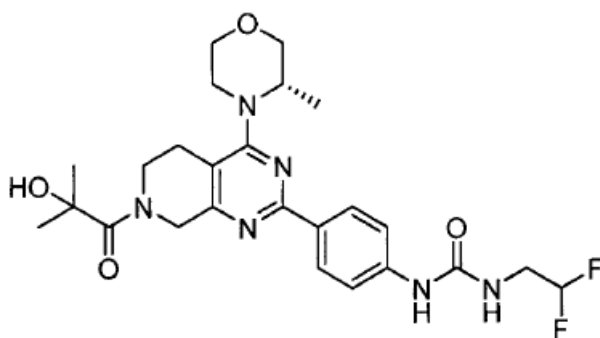
[0648]



[0649] Síntesis de (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jf): El compuesto jf se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo la 2-fluoroetil amina por la ciclobutil amina. LC-MS: $m/z = +501(M+H)^+$.

Ejemplo 211

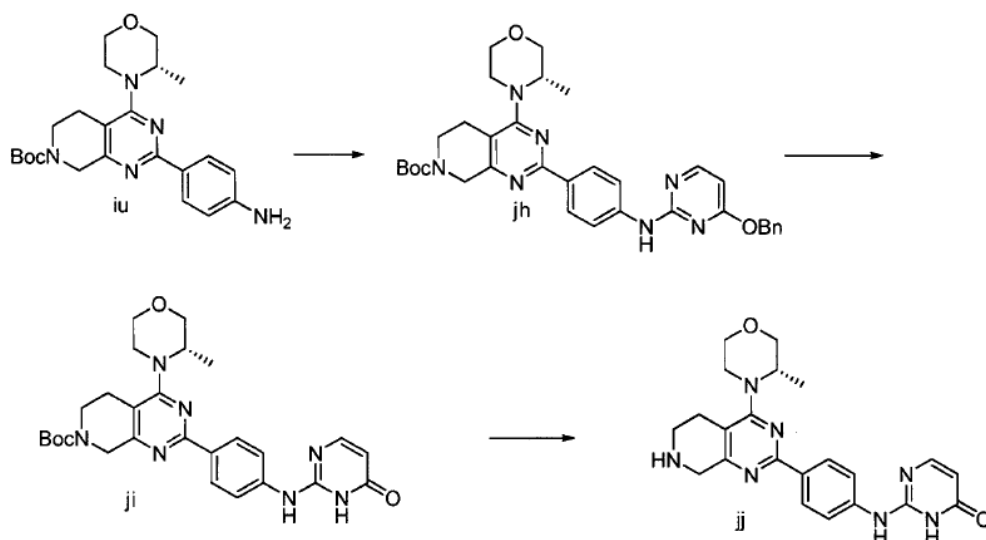
[0650]



[0651] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jg): El compuesto jg se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo la 2-fluoroetil amina por la ciclobutil amina. LC-MS: $m/z = +519(M+H)^+$.

Ejemplo 212

[0652]



[0653] Síntesis del compuesto jj:

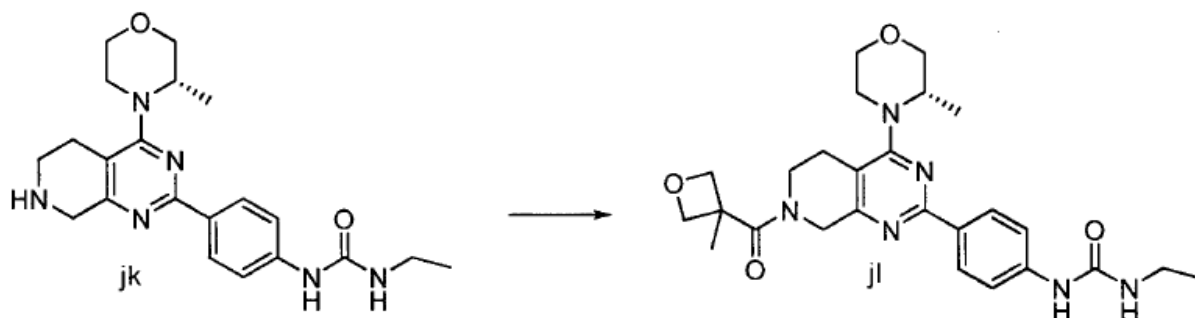
[0654] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(4-(benziloxy)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (jh): Se purgó con N₂ durante 5 minutos una mezcla del compuesto iu (100 mg, 0,24 mmol), 4-(benziloxy)-2-cloropirimidina (57 mg, 0,26 mmol), PdDBA₂ (7 mg, 0,012 mmol), terc-butoxido de sodio (32 mg, 0,32 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (6 mg, 0,015 mmol) en tolueno (2,4 ml), a continuación se calentó a 120°C durante 20 min en un reactor microondas. La mezcla oscura resultante se filtró a través de algodón, se concentró sobre Celite, y el residuo se cromatografió: columna ISCO 12 g (gel de sílice) de acetato de etilo 0-30% en DCM para producir 105 mg (70%) del compuesto del título jh como un sólido amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.29 (m, 5H), 6.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.69 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 4H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z = +610 (M+H)⁺.

[0655] Etapa 2 - Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (ji). Se evacuó un matraz que contenía una mezcla del producto jh de la etapa 1 (105 mg, 0.17 mmol), Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono (40 mg), ácido acético (0,25 ml) y THF (5 ml) y se rellenó con H₂ (3 veces), a continuación se agitó vigorosamente bajo 1 atm de H₂ durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, a continuación se concentró para producir 94 mg (84%) del compuesto del título ji: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 5.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.87-3.36 (m, 8H), 2.77 - 2.42 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 9H), 1.34 (dd, J = 6.1 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 15.6 Hz, 5H); LC-MS: m/z = +520 (M+H)⁺.

[0656] Etapa 3 - Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (jj). El compuesto del título jj se preparó mediante el procedimiento de la etapa 3 en el ejemplo 1. LC-MS: m/z = +420 (M+H)⁺.

Ejemplo 213

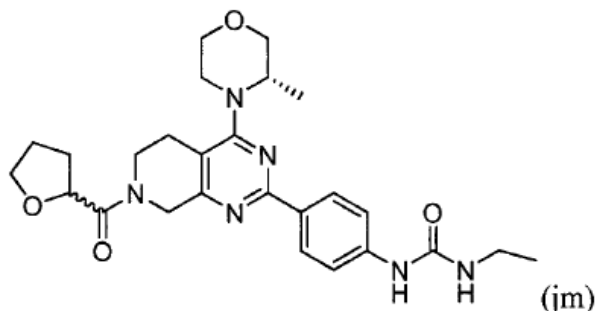
[0657]



[0658] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-

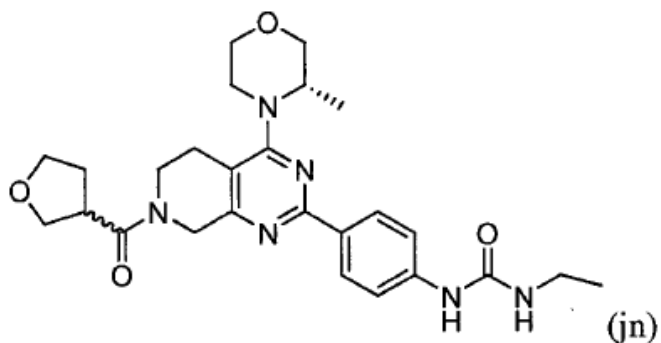
d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jl). Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jk)·HCl (111 mg, 0,26 mmol), ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (36 mg, 0,31 mmol), HATU (195 mg, 0,51 mmol), DIPEA (0,25 ml, 1,28 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla se separó entre acetato de etilo (10 ml) y HCl 1 N (10 ml). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N (2 x 4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para producir 21 mg del compuesto del título jl como un sólido incoloro. LC-MS: m/z = +495 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

[0659]

[0660] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahydrofuran-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jm): El compuesto del título jm se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 213, sustituyendo el ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico por el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico. LC-MS: m/z = +495 (M+H)⁺.

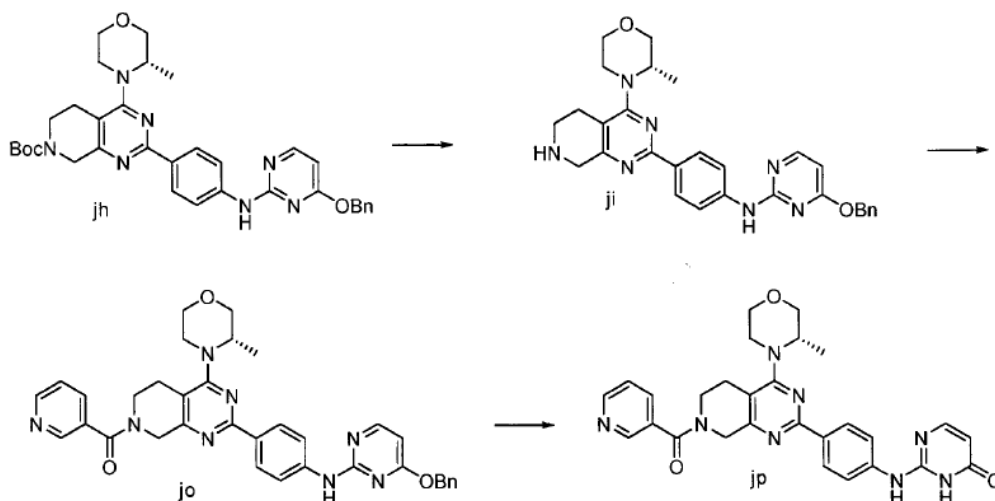
Ejemplo 215

[0661]

[0662] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahydrofuran-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jn). El compuesto del título jn se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 213, sustituyendo el ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico por el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico. LC-MS: m/z = +495 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

[0663]



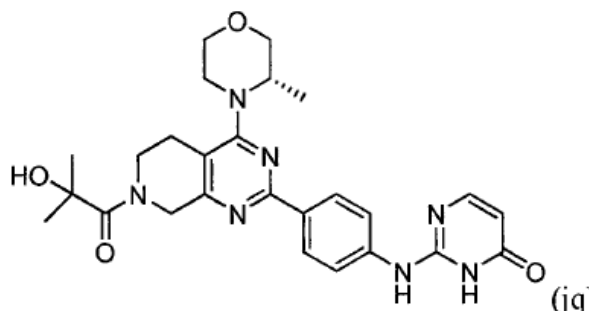
[0664] Etapa 1 - Síntesis de clorhidrato de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (ji): Se trató una solución de 2-(4-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (jh) (preparado en el ejemplo 212) (260 mg, 0,36 mmol) en MeOH (3,0 ml) con HCl 4,0 M HCl en dioxano (3,0 ml) durante 1 hora. La solución se concentró para producir el compuesto del título ji como un sólido blanquecino. LC-MS: $m/z = +510$ (M+H)⁺.

[0665] Etapa 2 - Síntesis de (S)-2-(4-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il(piridin-3-il)metanona (jo). Se trató una solución del producto ji de la etapa 1 (100 mg, 0,18 mmol), DIPEA (0,13 ml, 0,73 mmol), y DCM (1,2 ml) con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (40 mg, 2,2 mmol) durante 3 horas. La solución se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con HCl 0,1 N (3 x 5 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (1 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para producir 94 mg (84%) del compuesto del título jo como un sólido: LC-MS: $m/z = +615$ (M+H)⁺.

[0666] Etapa 3 - Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (jp): El compuesto del título jp se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 212, etapa 2. LC-MS: $m/z = +525$ (M+H)⁺.

Ejemplo 217

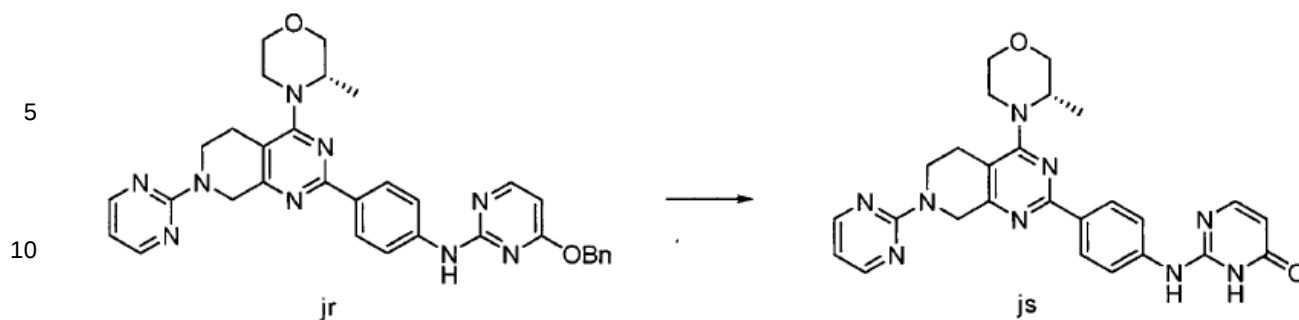
[0667]



[0668] Síntesis de (S)-2-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (jq): El compuesto del título jq se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, Etapa 3 y el ejemplo 212, Etapa 2. LC-MS: $m/z = +506$ (M+H)⁺.

Ejemplo 218

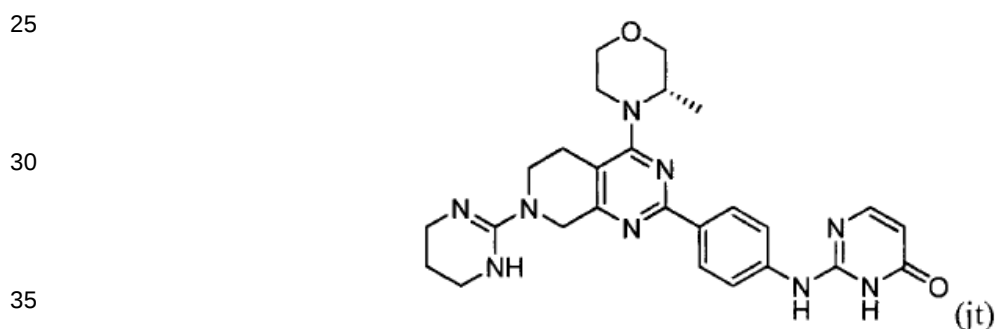
[0669]



15 **[0670]** Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (js): Se trató una solución de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (jr) 50 mg (0,08 mmol) en AcOH (0,5 ml) con HBr al 33% HBr en AcOH (0,5 ml) durante 3h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (RPHPLC) para producir el compuesto del título js: LC-MS: m/z = +498 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 219

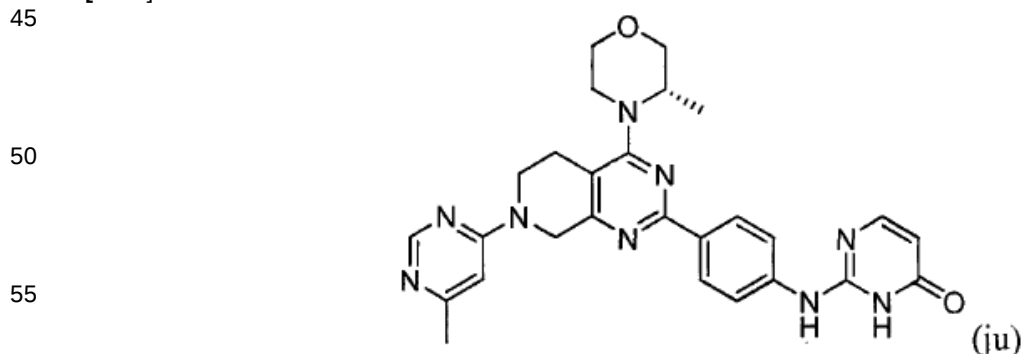
[0671]



40 **[0672]** Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,4,5,6-tetrahydropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (jt): El compuesto del título jt se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 216, Etapa 3, excepto que la reacción se desarrolló durante 2 días. LC-MS: m/z = +502 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

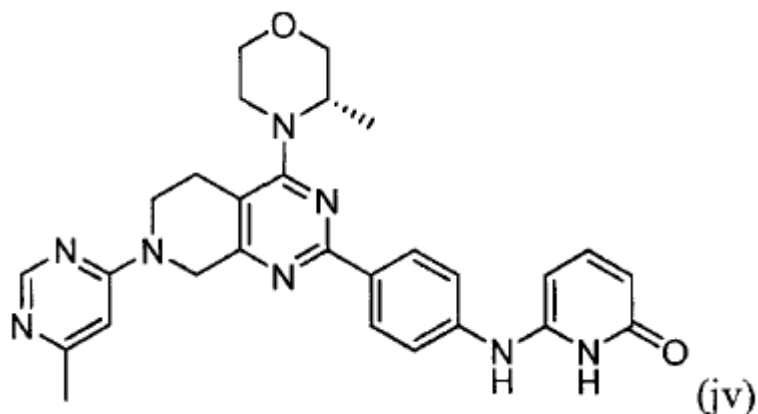
[0673]



60 **[0674]** Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (ju): El compuesto del título ju se preparó mediante los procedimientos generales del ejemplo 2, ejemplo 206, etapa 1, y ejemplo 218: LC-MS: m/z = +512 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

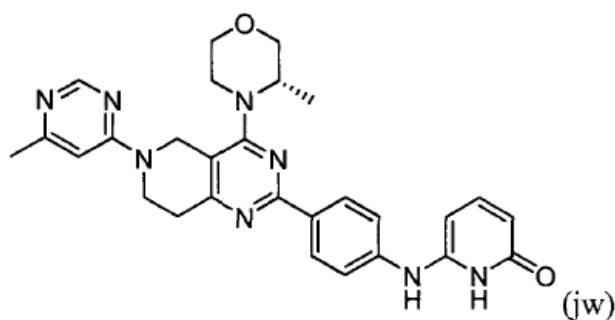
65 **[0675]**



[0676] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (jv). El compuesto del título jv se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 220: LC-MS: m/z = +511 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

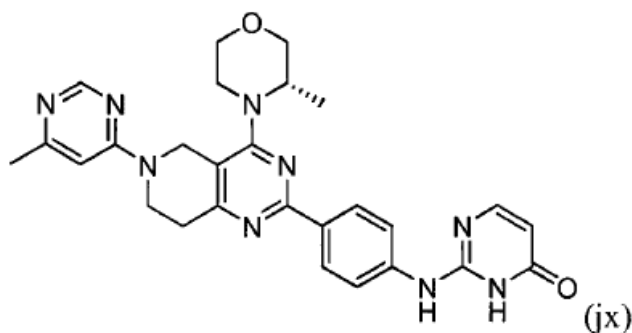
[0677]



[0678] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (jw): El compuesto del título jw se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 220: LC-MS: m/z = +511 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

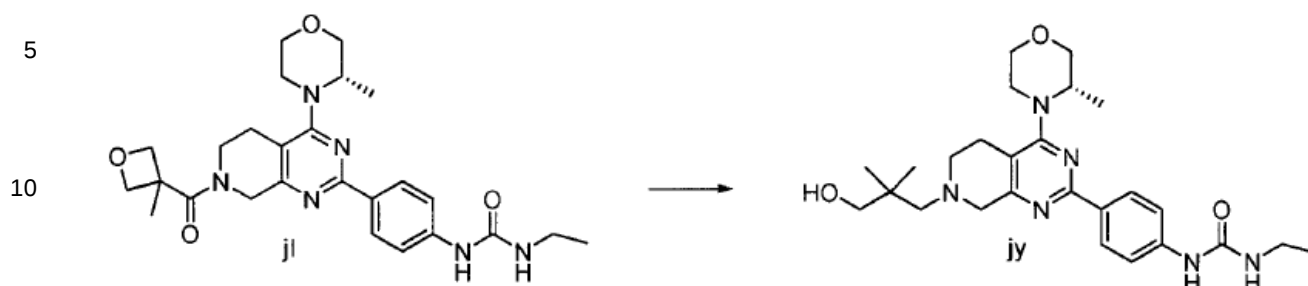
[0679]



[0680] Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (jx): El compuesto del título jx se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 220. LC-MS: m/z = +512 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

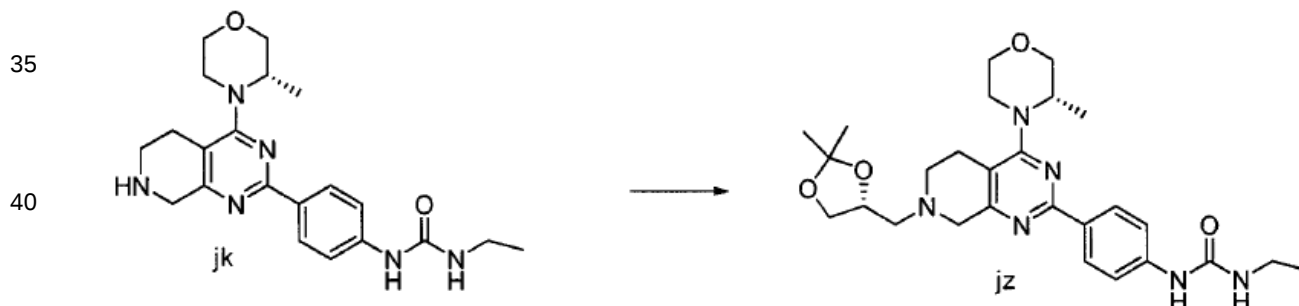
[0681]



[0682] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jm): Se calentó a reflujo durante 7 horas una solución de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-metiloxtano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jl) (ejemplo 213) (30 mg, 0,061 mmol), borano (0,5 ml de 1,0 M en THF, 0,5 mmol) y THF (1,5 ml). Se añadió más borano (0,3 ml de 1,0 M en THF, 0,3 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) y una solución acuosa al 3% de peróxido de hidrógeno (1 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con NaOH 1 N NaOH (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para producir 8 mg (26%) del compuesto del título como un sólido incoloro: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.23 - 8.09 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 2H), 4.29 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 6H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 3H), 2.49 (s, 2H), 1.32 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.24 - 1.06 (m, 3H), 0.95 (s, 6H); LC-MS: m/z = +483 (M+H) $^+$.

Ejemplo 225

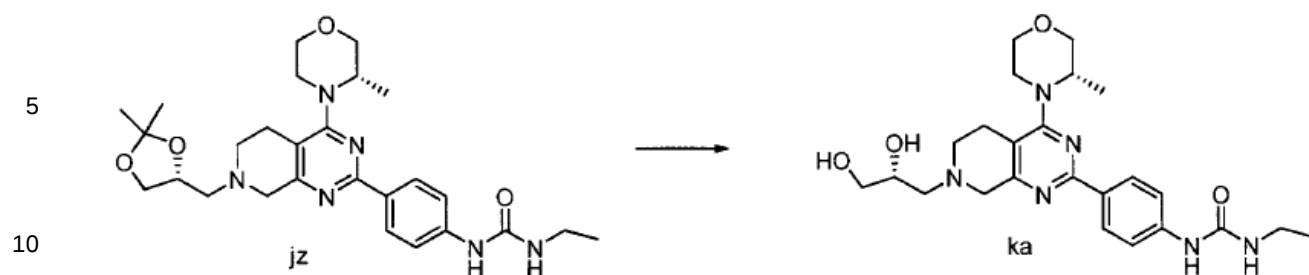
[0683]



[0684] Síntesis de 1-(4-(7-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (jz): Se calentó a 110°C durante 22 horas una solución de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jk) (270 mg, 0,69 mmol), (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato (377 mg, 132 mmol), yoduro de sodio (104 mg, 0,69 mmol), DIPEA (0,48 ml, 2,8 mmol), y DMF (1,0 ml). La mezcla se separó entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron sobre Celite, y el residuo se cromatografió en una columna ISCO 12 g, 0-20% IPA en DCM, para producir 228 mg (64%) del compuesto del título jz como un sólido blanquecino: LC-MS: m/z = +511 (M+H) $^+$.

Ejemplo 226

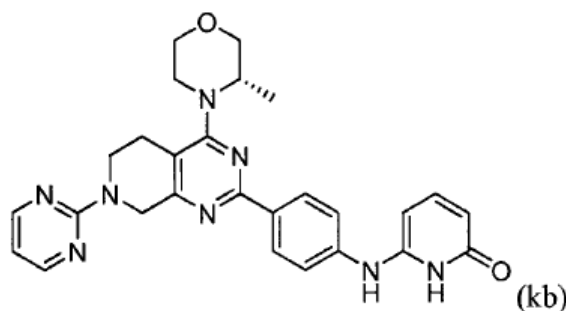
[0685]



[0686] Síntesis de 1-(4-(7-((R)-2,3-dihidroxi-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (ka): Se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas una solución de 1-(4-(7-((R)-2,3-dihidroxi-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (jz) (50 mg, 0,10 mmol), HCl 1 N (0,20 ml, 0,2 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purificó mediante RPHPLC para producir 28 mg (60%) del compuesto del título ka como un sólido incoloro: LC-MS: m/z = +471(M+H)⁺.

Ejemplo 227

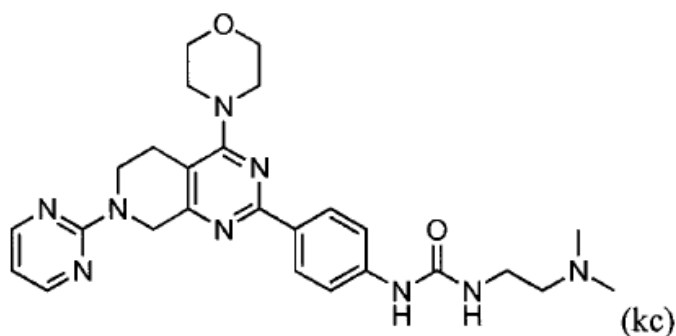
[0687]



[0688] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (kb). El compuesto del título kb se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 218: LC-MS: m/z = +497(M+H)⁺.

Ejemplo 228

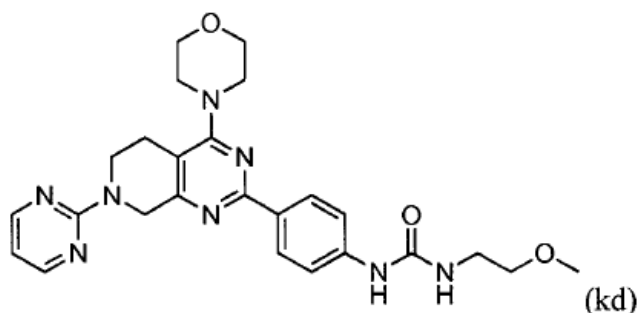
[0689]



[0690] Síntesis de 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kc). El compuesto del título kc se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo N,N-dimetil-1,2-etanodiamina por ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +504 (M+H)⁺.

Ejemplo 229

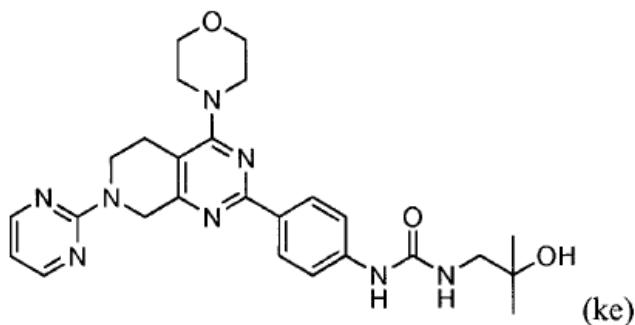
[0691]



[0692] Síntesis de 1-(2-metoxietil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kd): El compuesto del título kd se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo 2-metoxietilamina por ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +491$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 230

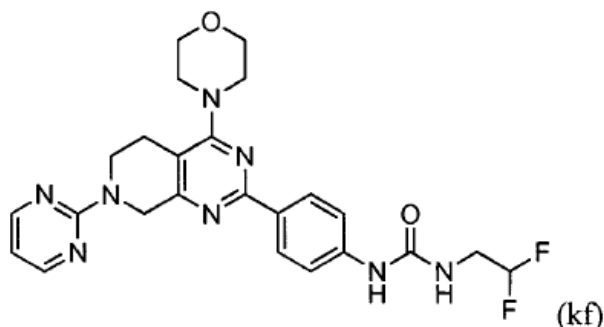
[0693]



[0694] Síntesis de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ke): El compuesto del título ke se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo 1-amino-2-metilpropan-2-ol por ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +505$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 231

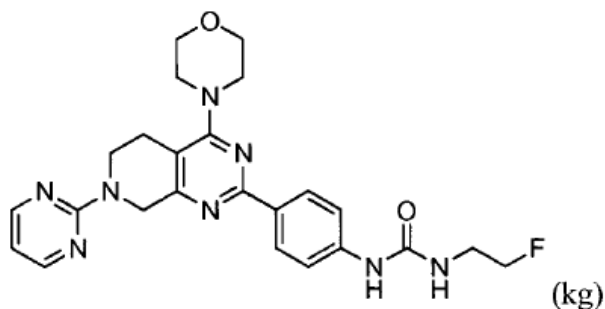
[0695]



[0696] Síntesis de 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kf): El compuesto del título kf se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo 2,2-difluoroetilamina por ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +497$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 232

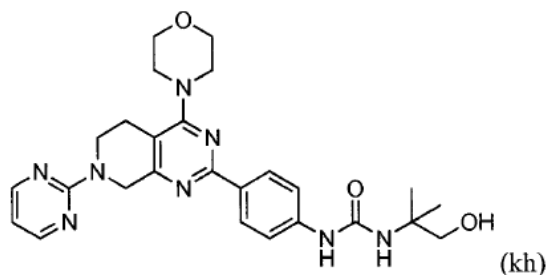
[0697]



[0698] Síntesis de 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kg): El compuesto del título kg se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +479$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 233

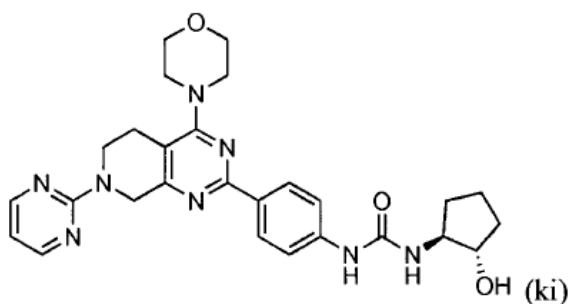
[0699]



[0700] Síntesis de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kh): El compuesto del título kh se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el 2-amino-2-metil-1-propanol por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +505$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 234

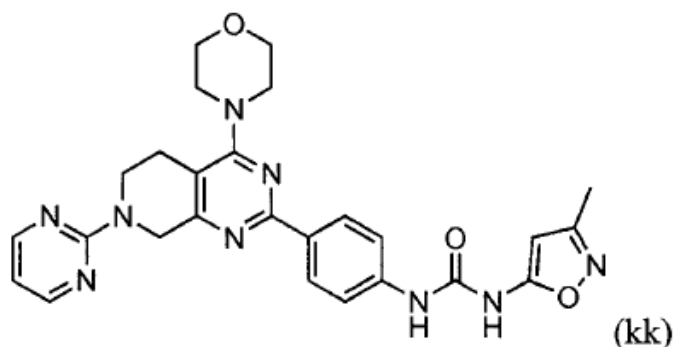
[0701]



[0702] Síntesis de 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ki): El compuesto del título ki se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el clorhidrato de (1S,2S)-trans-2-aminociclopentanol por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +517$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 235

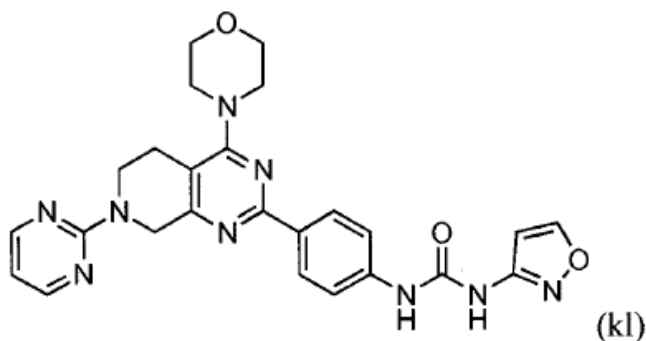
[0703]



[0704] Síntesis de 1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kk). El compuesto del título kk se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la 3-metilisoxazol-5-amina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +514 (M+H)^+$.

Ejemplo 236

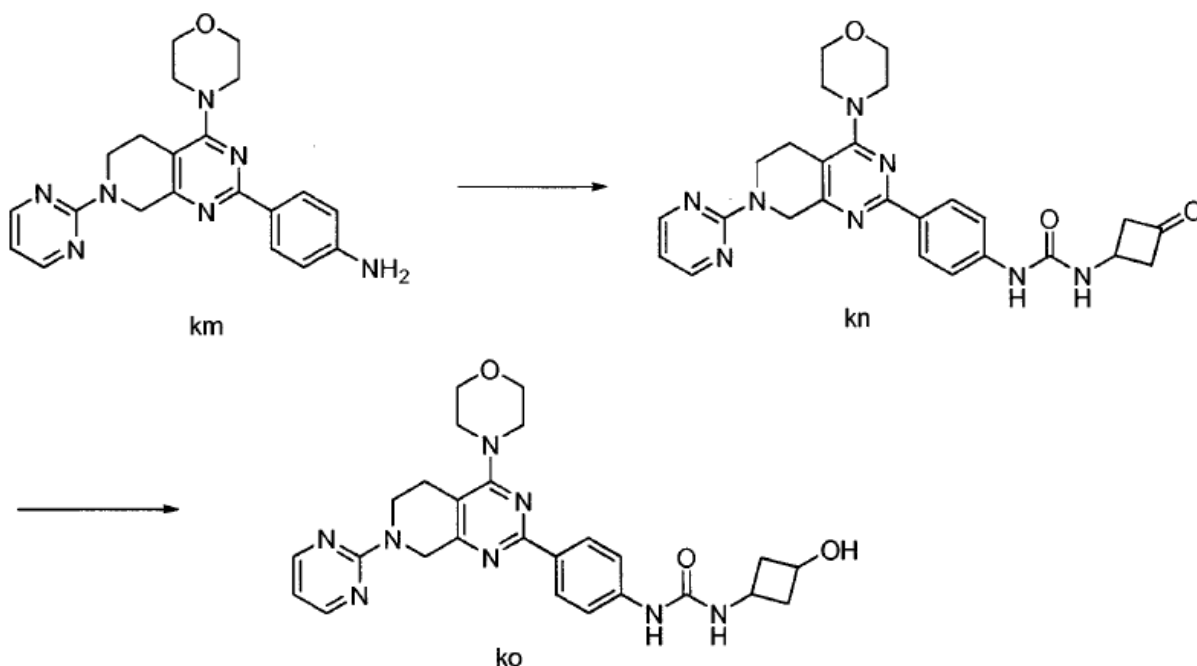
[0705]



[0706] Síntesis de 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kl): El compuesto del título kl se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la isoxazol-3-amina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +500 (M+H)^+$.

Ejemplo 237

[0707]

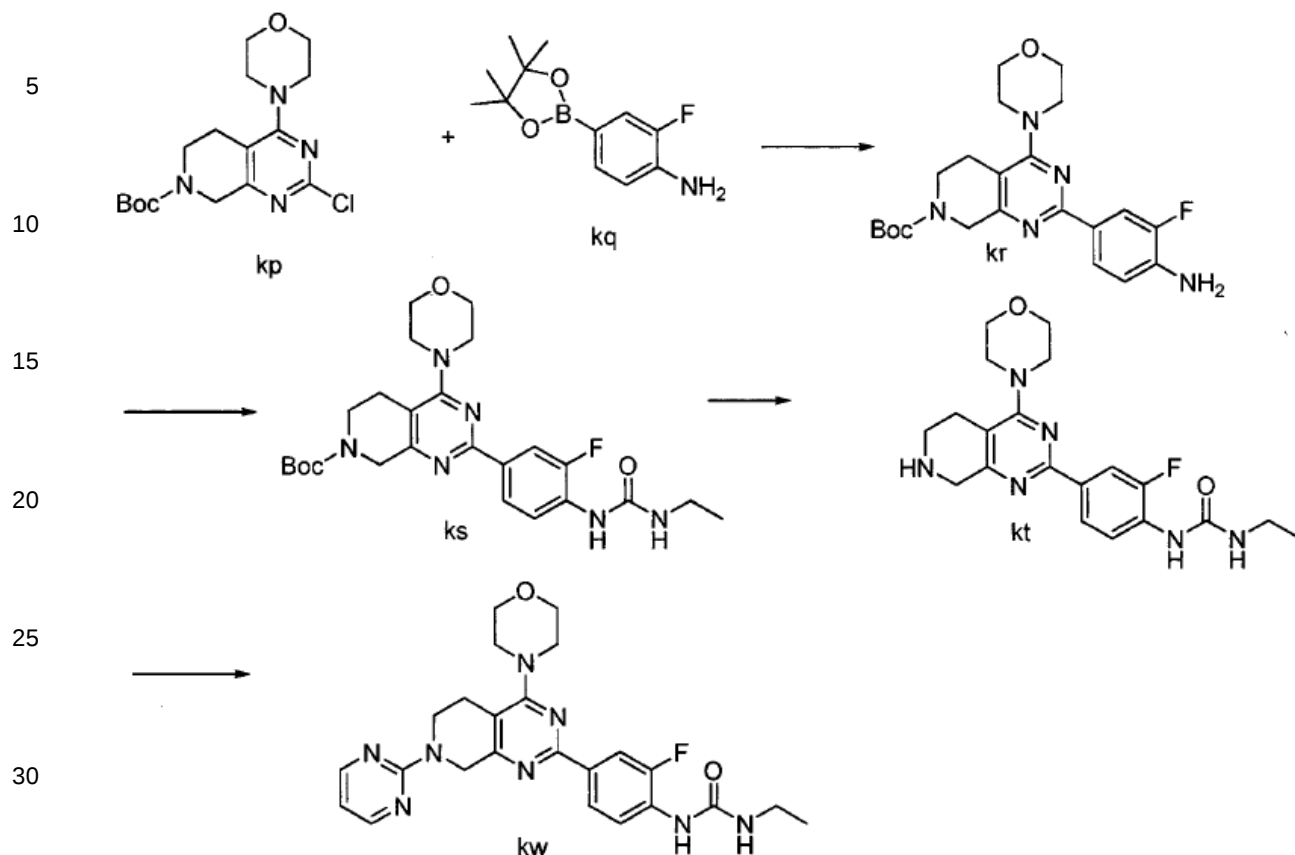


[0708] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-oxociclobutil)urea (**kn**). El compuesto del título **kn** se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el clorhidrato de azetidin-3-ona por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +501$ ($M+H$)⁺.

[0709] Etapa 2 - Síntesis de 1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (**ko**). A una solución de compuesto **kn** (100 mg, 0,2 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH₄ (15 mg, 0,4 mmol) por partes. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió NaBH₄ adicional (15 mg) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más NaBH₄ (15 mg) a la mezcla de reacción. Después de 4 horas, se detuvo mediante la adición gota a gota de acetona. Se concentró al vacío y se purificó mediante RP-HPLC para producir el compuesto del título **ko**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.43 (d, J = 7.8, 1H), 5.05 (d, J = 5.7, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.2, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 5H), 3.64 (dd, J = 15.1, 7.5, 1H), 3.47 (d, J = 4.3, 4H), 2.75 (t, J = 5.0, 2H), 2.55 (ddd, J = 15.7, 7.0, 2.8, 2H), 1.68 (ddd, J = 17.1, 8.8, 2.8, 2H). LCMS: $m/z = +503$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 238

[0710]



[0711] Síntesis de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (kq): A una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (570 mg, 3, mmol), éster bispinacólico de boronato (1,14 g, 4,5 mmol), aducto PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (245 mg, 0,3 mmol), y KOAc (883 mg, 9,0 mmol) en DMSO (10 ml), se purgó N₂ durante 5 min. A continuación, se calentó a 80°C durante 7 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se filtró a través una almohadilla corta de Celite. Las capas se separaron y la fase acuosa se reextrajo con EtOAc (30 ml). Los EtOAc combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron sobre Celite, y se cromatografiaron: columna 12 g ISCO de 1-10% acetato de etilo en hexano para producir 785 mg (100%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (dd, J = 7.9, 1.2, 1H), 7.13 (dd, J = 12.1, 1.0, 1H), 6.71 (dt, J = 12.1, 6.1, 1H), 5.58 (s, 2H), 1.25 (s, 12H). LC-MS: m/z = +238 (M+H)⁺.

[0712] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (kr): El compuesto del título kr se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 1, Etapa 2, sustituyendo el 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (kp) por el 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y la 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (kq) por el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.91 - 7.83 (m, 2H), 6.79 (t, J = 8.8, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (d, J = 4.4, 4H), 2.64 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). LC-MS: m/z = +430 (M+H)⁺.

[0713] Etapa 2 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)-3-fluorofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (ks). Se calentó a 100°C durante la noche una mezcla del 2-(4-amino-3-fluorofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (kr) de la etapa 1 (200 mg, 0,5 mmol), isocianato de etilo (55 ml, 0,7 mmol), y DIPEA (122 ml, 0,7 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió isocianato de etilo adicional (55 ml) y la mezcla de reacción se continuó calentando a 40°C durante la noche. Se extrajo el disolvente al vacío, y se cromatografió utilizando una columna de gel de sílice ISCO, columna 25 g de 0-20% EtOAc en DCM para producir 107 mg (40%) del compuesto del título ks. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.11 (m, 2H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 6.88 (d, J = 3.1, 1H), 5.13 (t, J = 5.4, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.61 (t, J = 5.3, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 4H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.67 (t, J = 4.9, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.21 - 1.16 (m, 3H). LC-MS: m/z = +501 (M+H)⁺.

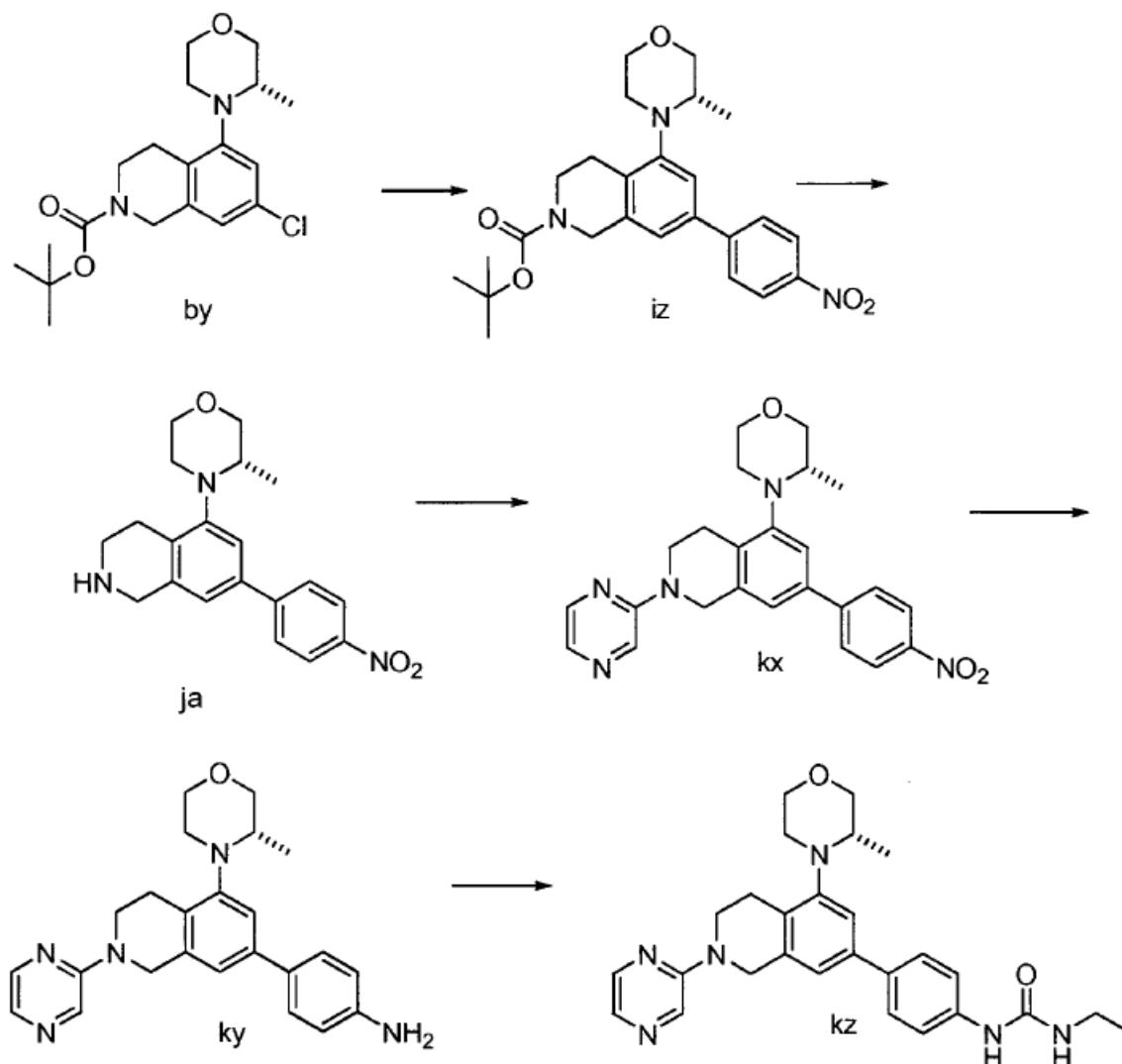
[0714] Etapa 3 - Síntesis de 1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kt): El compuesto del título kt se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 1, Etapa 3. Se utilizó como

crudo (sin purificación adicional. LC-MS: $m/z = +401 (M+H)^+$.

[0715] Etapa 4 - Síntesis de 1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kw). Se calentó a 100°C durante la noche una mezcla de 1-metil-3-(2-fluoro-4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kt) (83 mg, 0,2 mmol), 2-cloropirimidina (47 mg, 0,4 mmol), y DIPEA (110 ml, 0,6 mmol) en DMF (1,5 ml). Se purificó mediante RP-HPLC para producir el compuesto del título kw. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J = 4.7$, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 20.4$, 10.9, 2H), 6.69 (t, $J = 4.7$, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.2$, 3H). LC-MS: $m/z = +479 (M+H)^+$.

Ejemplo 239

[0716]



[0717] Etapa 1 - Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iz). El compuesto del título iz se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 1, Etapa 2, sustituyendo el 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (by) por 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y el 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolan por el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico. LC-MS: $m/z = +456 (M+H)^+$.

[0718] Etapa 2 - Síntesis de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ja). Se trató 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iz) (2,0 g, 4,4 mmol) con TFA/DCM (1 : 1, 30 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se extrajo disolvente al vacío. El residuo se redisolvió en DCM (150 ml), se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10%. La fase acuosa básica se extrajo de nuevo con DCM (150 ml). Las fases en DCM combinadas se concentraron al vacío, a

continuación vacío elevado, para producir 1,62 g (100%) de un sólido oscuro coloreado. LC-MS: $m/z = +356 (M+H)^+$.

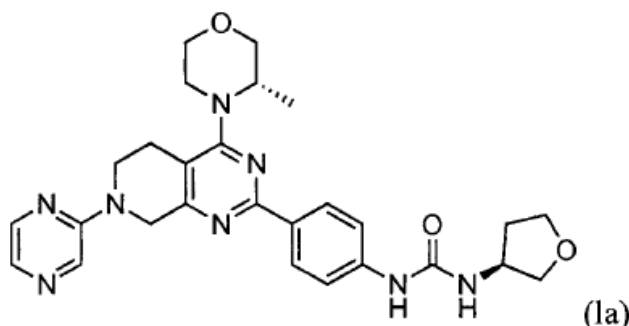
[0719] Etapa 3 - Síntesis de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (kx). El compuesto del título kx se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 238, Etapa 4, sustituyendo la 2-cloropirazina por la 2-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = +434 (M+H)^+$.

[0720] Etapa 4 - Síntesis de (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (ky). Se calentó a 95°C durante 1,5 horas una mezcla de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (kx) (395 mg, 0,9 mmol) y dihidrato de $SnCl_2$ (1,04 g, 4,5 mmol) en EtOH (15 ml). La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío. El residuo crudo se suspendió en H_2O (100 ml), se basificó con una solución acuosa de NaOH 1 N, se agitó en 10% MeOH/DCM (100 ml) durante 45 min. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con 10% MeOH/DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío para producir 300 mg (82%) de un sólido amarillo. LC-MS: $m/z = +404 (M+H)^+$.

[0721] Etapa 5 - Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (kz). El compuesto del título kz se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el aminociclobutano por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +501 (M+H)^+$.

Ejemplo 240

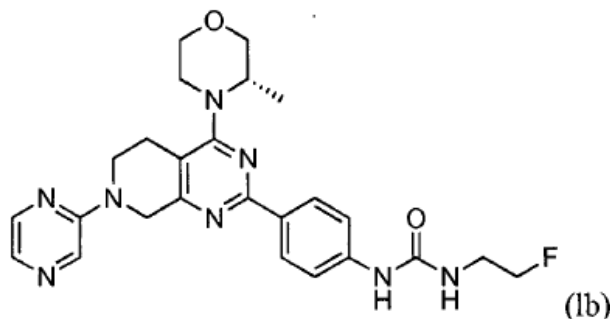
[0722]



[0723] Síntesis de 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((S)-tetrahydrofuran-3-il)urea (la): El compuesto del título la se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el (S)-tetrahydrofuran-3-amina tolueno-4-sulfonato por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +517 (M+H)^+$.

Ejemplo 241

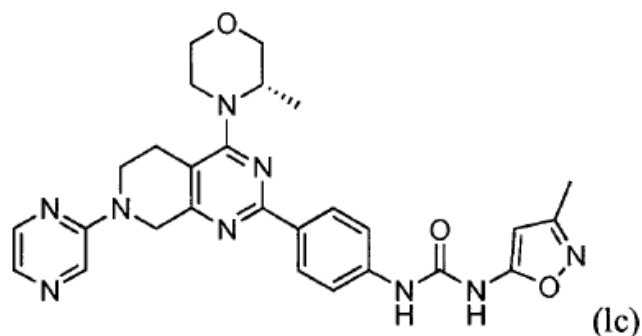
[0724]



[0725] Síntesis de (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (lb): El compuesto del título lb se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +493 (M+H)^+$.

Ejemplo 242

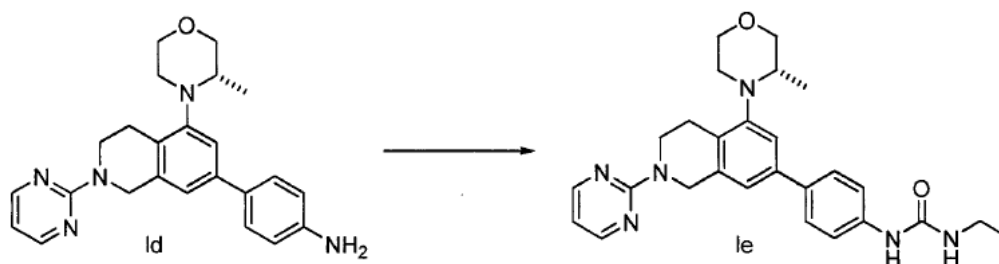
[0726]



[0727] Síntesis de (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (lc): El compuesto del título lc se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo el 5-amino-3-metilisoxazol por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +528 (M+H)⁺.

Ejemplo 243

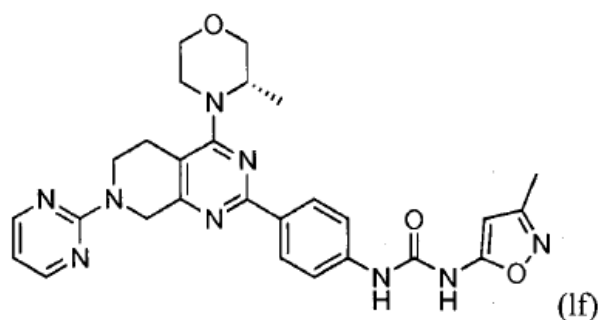
[0728]



[0729] Síntesis de (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (le). El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (ld) por la 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y el 5-amino-1-metil-1H-pirazol por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +527 (M+H)⁺.

Ejemplo 244

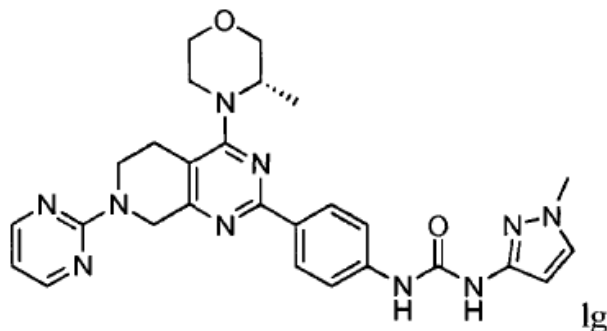
[0730]



[0731] Síntesis de (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (lf). El compuesto del título lf se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina por la 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y el 5-amino-3-metilisoxazol por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +528 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

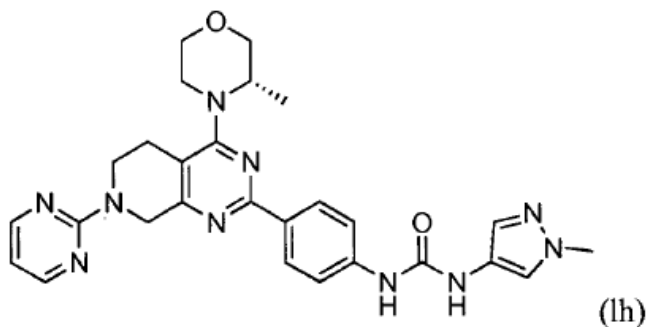
[0732]



[0733] Síntesis de (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Ig): El compuesto del título Ig se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina por la 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y la 1-metil-1H-pirazol-3-amina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +527 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

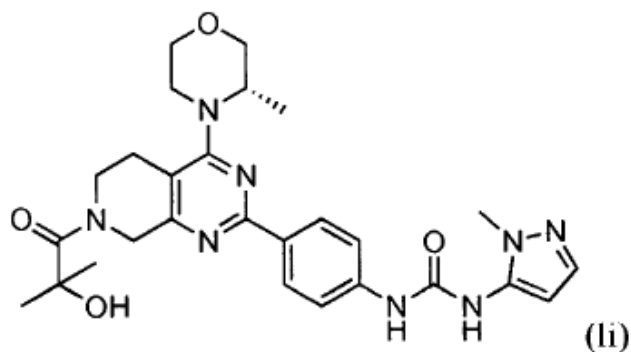
[0734]



[0735] Síntesis de (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (1h): El compuesto del título 1h se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina por la 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y la 1-metil-1H-pirazol-4-amina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +527 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

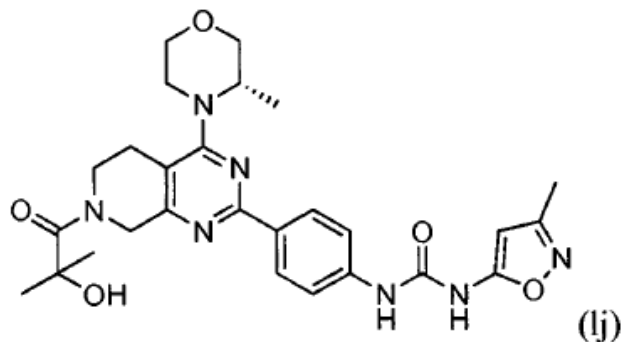
[0736]



[0737] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea (1i): El compuesto 1i se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo el 5-amino-1-metil-1H-pirazol por la ciclobutil amina. LC-MS: m/z = +535(M+H)⁺.

5 Ejemplo 248

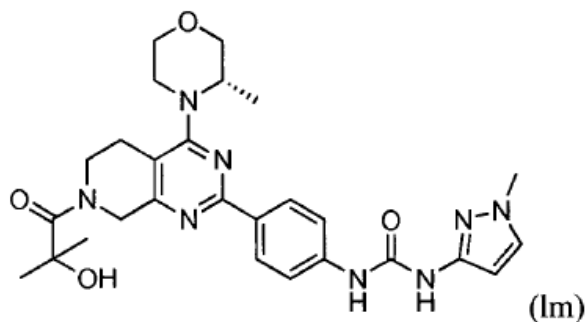
[0738]



[0739] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea (1j): El compuesto 1j se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo el 5-amino-3-metilisoxazol por ciclobutil amina. LC-MS: m/z = +536(M+H)⁺.

Ejemplo 249

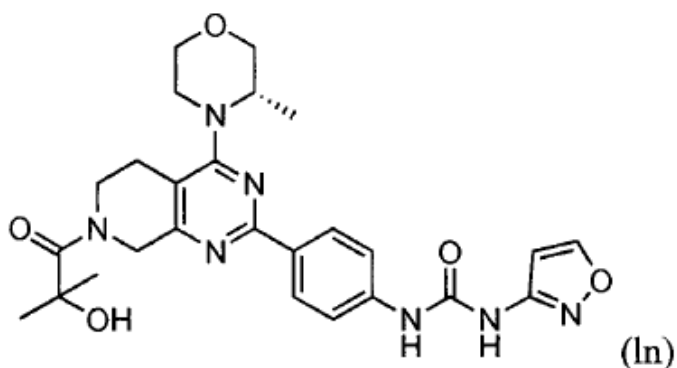
[0740]



[0741] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea (1m): El compuesto 1m se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo la 1-metil-1H-pirazol-3-amina por ciclobutil amina. LC-MS: m/z = +535(M+H)⁺.

Ejemplo 250

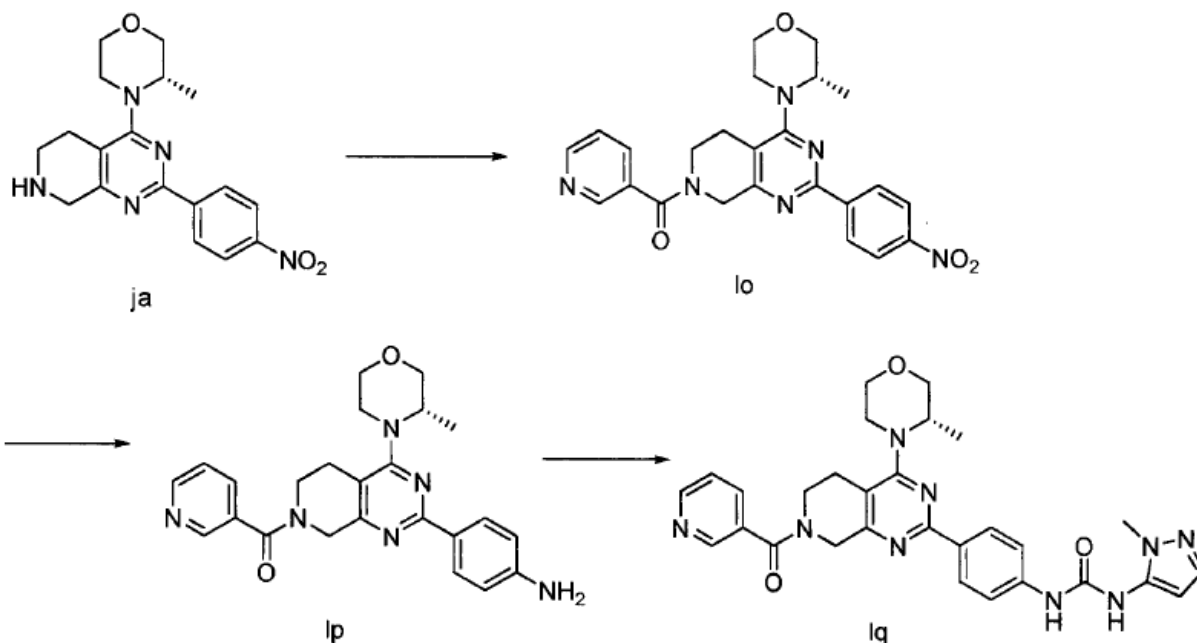
[0742]



[0743] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea (In). El compuesto In se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 208, sustituyendo el 3-aminoisoxazol por ciclobutil amina. LC-MS: $m/z = +522(M+H)^+$.

5 Ejemplo 251

[0744]



[0745] Síntesis de (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Iq):

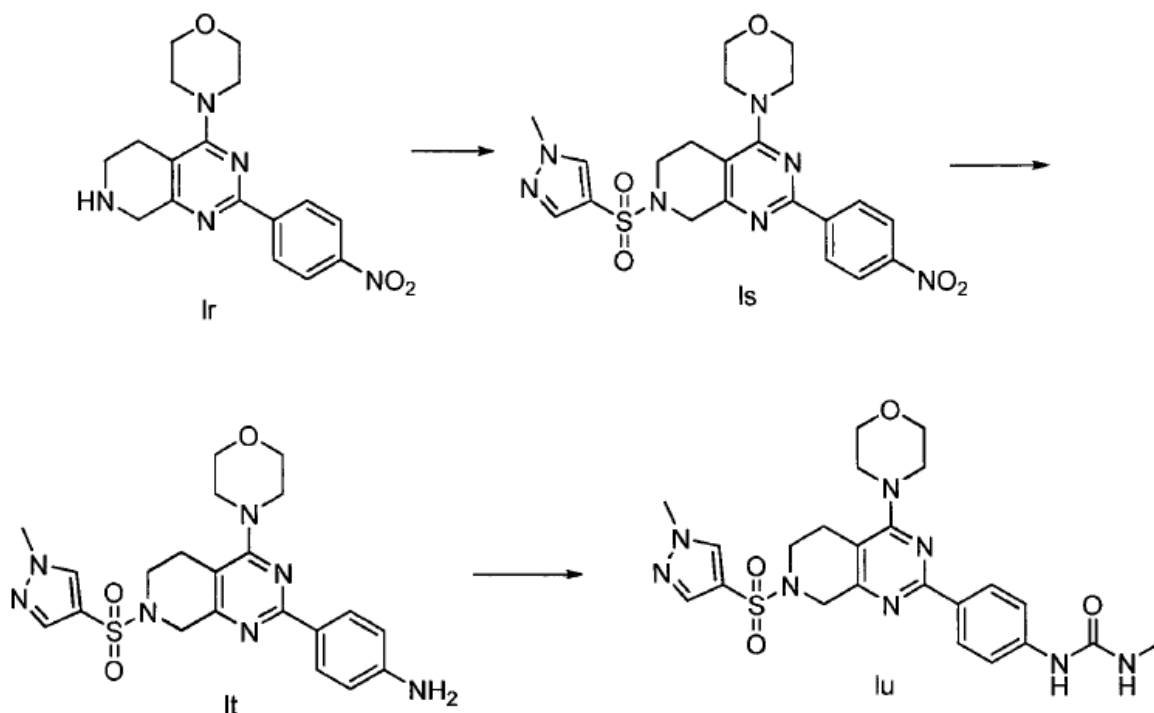
[0746] Etapa 1 - Síntesis de (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (Io): El compuesto 1b se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 216, etapa 2, sustituyendo la (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ja) por el clorhidrato de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina. LC-MS: $m/z = +461(M+H)^+$.

[0747] Etapa 2 - Síntesis de (S)-2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (Ip): El compuesto Ip se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 239, etapa 4. LCMS: $m/z = +431(M+H)^+$.

[0748] Etapa 3 - Síntesis de (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (Iq): El compuesto del título Iq se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 utilizando 5-amino-1-metil-1H-pirazolo. LC-MS: $m/z = +554(M+H)^+$.

Ejemplo 252

[0749]



[0750] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (1u):

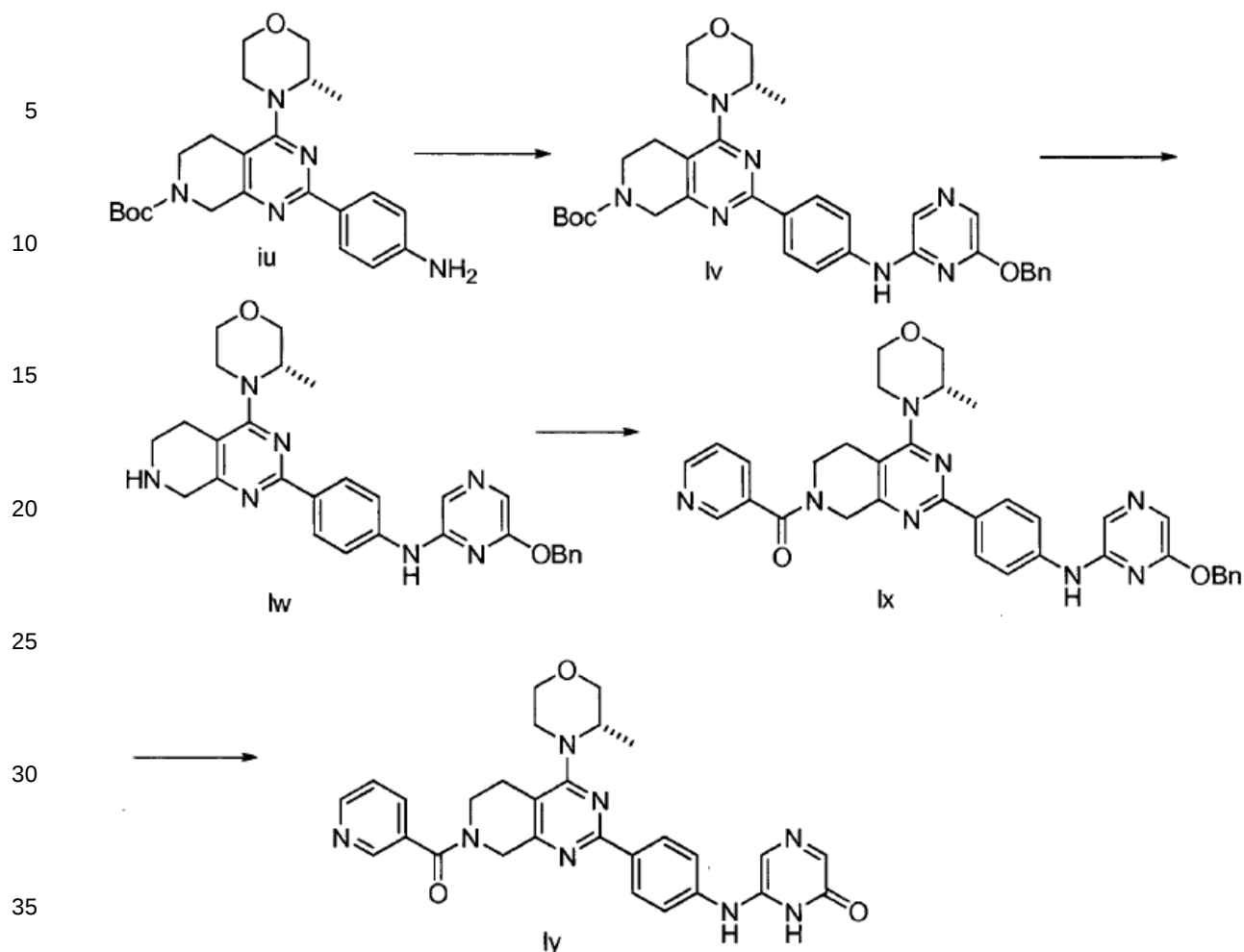
[0751] Etapa 1 - Síntesis de 4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (Is): El compuesto Is se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 216, etapa 2, sustituyendo la (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (Ir) por el clorhidrato de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina y el cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo por el clorhidrato del cloruro de nicotinoilo LC-MS: $m/z = +486(M+H)^+$.

[0752] Etapa 2 - Síntesis de 4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (It): El compuesto It se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 239, Etapa 4. LC-MS: $m/z = +456(M+H)^+$.

[0753] Etapa 3 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (1u): El compuesto del título lu se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 238, etapa 2. LC-MS: $m/z = +527(M+H)^+$.

Ejemplo 253

[0754]



[0755] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (**ly**):

[0756] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(6-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**lv**). El compuesto **lv** se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 212, etapa 1, mediante la sustitución de la 6-cloro-2-(benciloxi)pirazina por la 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = +610 (M+H)^+$.

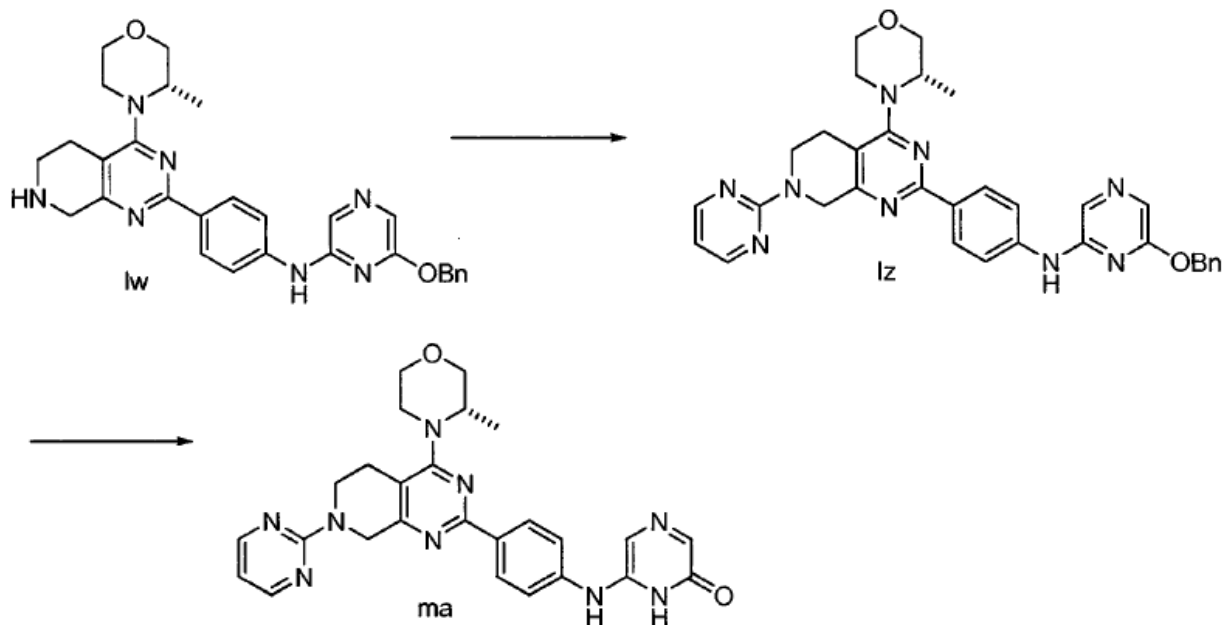
[0757] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirazin-2-amina (**lw**). Se trató el 2-(4-(6-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**lv**) de la etapa 1 (568 mg, 0,9 mmol) con HCl 4 N/dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se agitó durante 15 minutos. Los precipitados se filtraron, se lavaron con éter, y se secaron para producir 530 mg (100%) del compuesto **lw** como una sal de HCl. LC-MS: $m/z = +511 (M+H)^+$.

[0758] Etapa 3 - Síntesis de (S)-(2-(4-(6-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (**lx**). El compuesto **lx** se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 251, etapa 1, sustituyendo la (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirazin-2-amina (**lw**) por la (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina. LC-MS: $m/z = +615 (M+H)^+$.

[0759] Etapa 4 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (**ly**): Se disolvió (S)-(2-(4-(6-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (**lx**) de la etapa 3 (50 mg, 0,08 mmol) en AcOH (0,75 ml). A esta solución se añadió HBr al 33%/AcOH (0,55 ml, 3,0 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con MeOH, se concentró al vacío, se purificó mediante RP-HPLC para producir 17 mg (40%) del compuesto del título **ly**. LC-MS: $m/z = +525 (M+H)^+$.

Ejemplo 254

[0760]

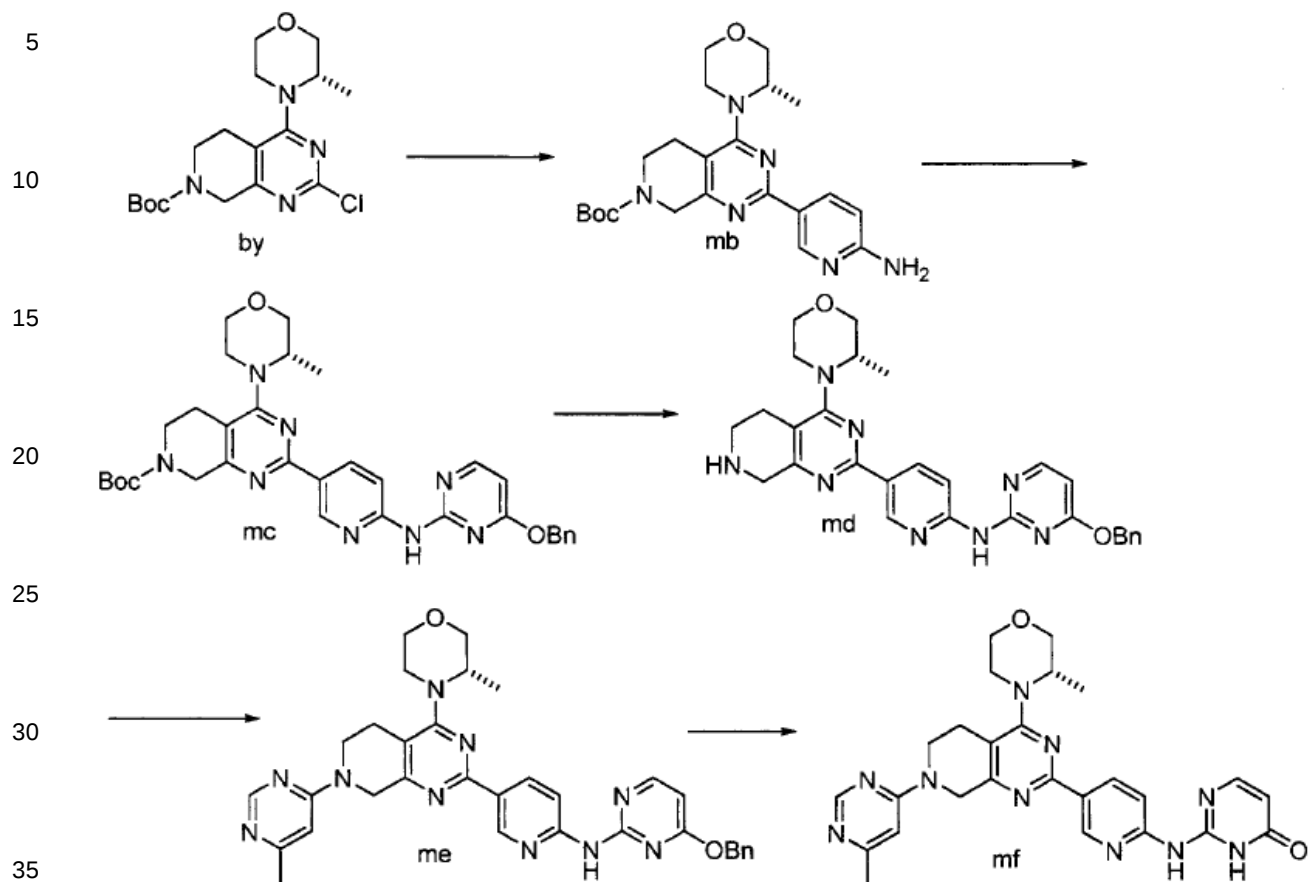


[0761] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirazin-2-amina (**1z**): El compuesto **1z** se preparó mediante el procedimiento general en el ejemplo 238, Etapa 4. LC-MS: $m/z = +588(M+H)^+$.

[0762] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (**ma**): El compuesto del título **ma** se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 253, Etapa 4. LC-MS: $m/z = +498(M+H)^+$.

Ejemplo 255

[0763]



[0764] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (mf):

[0765] Etapa 1 - Síntesis de 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (mb): El compuesto del título mb se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 1, Etapa 2, sustituyendo el 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por el 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo y el éster pinacólico del ácido 2-aminopiridin-5-borónico por el éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, J = 2.1, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 2.3, 1H), 6.48 (d, J = 8.7, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.44 (t, J = 27.5, 2H), 4.08 (d, J = 6.9, 1H), 3.86 (d, J = 11.7, 1H), 3.67 (d, J = 2.7, 1H), 3.60 (dd, J = 11.8, 3.7, 4H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.44 (d, J = 8.7, 9H), 1.24 (d, J = 6.7, 3H). LC-MS: m/z = +427 (M+H) $^+$.

[0766] Etapa 2 - Síntesis de 2-(6-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (mc). Se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 253, Etapa 1, sustituyendo el 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por el 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo y la 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina por la 6-cloro-2-(benciloxi)pirazina. LC-MS: m/z = +611 (M+H) $^+$.

[0767] Etapa 3 - Síntesis de (S)-4-(benciloxi)-N-(5-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (md). El compuesto md se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 253, Etapa 2 para producir una sal de HCl del compuesto md. LC-MS: m/z = +511 (M+H) $^+$.

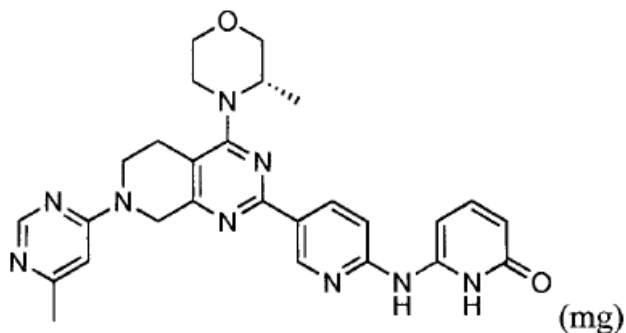
[0768] Etapa 4 - Síntesis de (S)-4-(benciloxi)-N-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (me): El compuesto me se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 238, Etapa 4, sustituyendo la 4-cloro-6-metilpirimidina por la 2-cloropirimidina. LC-MS: m/z = +603 (M+H) $^+$.

[0769] Etapa 5 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-

d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona (mf). El compuesto del título mf se preparó mediante el procedimiento general del Ejemplo 253, Etapa 4. LC-MS: $m/z = +513(M+H)^+$.

Ejemplo 256

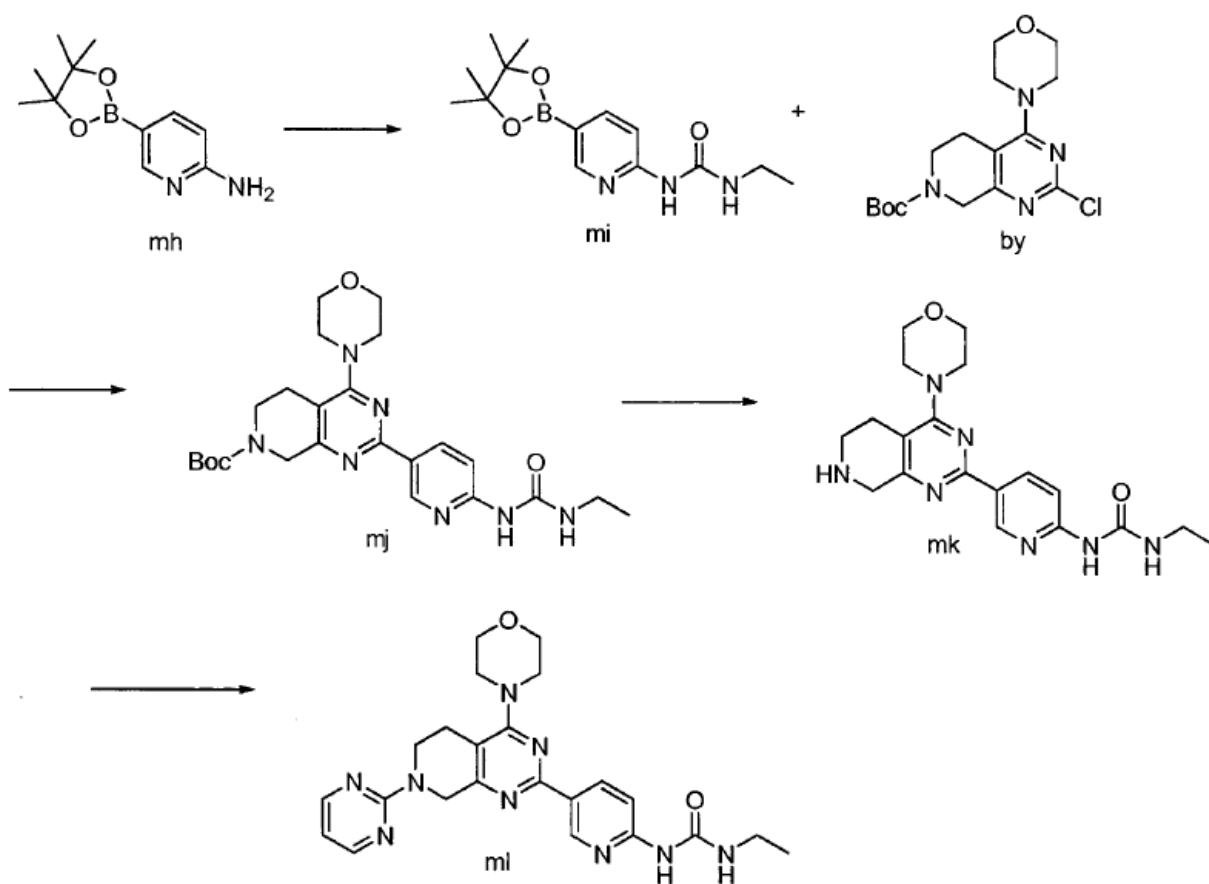
[0770]



[0771] Síntesis de (S)-6-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (mg). El compuesto del título mg se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 255 mediante la sustitución de la 2-(benciloxi)-6-bromopiridina por 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina. LC-MS: $m/z = +512 (M+H)^+$.

Ejemplo 257

[0772]



[0773] Síntesis de (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea (ml):

[0774] Etapa 1 - Síntesis de 1-etil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)urea (mi): Se agitó una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (mh) (500 mg, 2 mmol) e isocianato de etilo (200 ml, 2,5 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió isocianato de etilo adicional (400 ml), se agitó durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre Celite, y se cromatografió utilizando una columna de gel de sílice ISCO, columna 12g, MeOH al 0-5%/DCM para producir 475 mg (70%) del sólido blanco como el producto mi. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.0, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.8, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.3, 1H), 3.41 (qd, J = 7.2, 5.6, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.24 (dd, J = 8.2, 6.3, 3H). LC-MS: m/z = +292(M+H) $^+$.

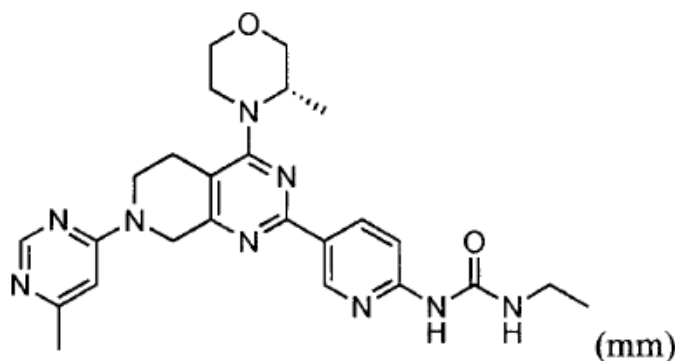
[0775] Etapa 2 - Síntesis de 2-(6-(3-etilureido)piridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (mj). El compuesto mj se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 255, Etapa 1, mediante la sustitución de 1-metil-3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)urea (mi) por 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0, 1H), 8.52 (dd, J = 8.6, 2.1, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.6, 1H), 4.66 (d, J = 18.7, 1H), 4.52 (d, J = 18.7, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.7, 3H), 1.27 (dd, J = 11.8, 4.5, 3H). LC-MS: m/z = +498(M+H) $^+$.

[0776] Etapa 3 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea (mk). El producto mj de la etapa 2 se trató con HCl 4 N/dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con éter. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter, se secó bajo vacío elevado para producir 210 mg (100%) de un compuesto sólido amarillo mk como una sal de HCl. Se utilizó como material crudo sin purificación adicional. LC-MS: m/z = +399(M+H) $^+$.

[0777] Etapa 4 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea (ml). El compuesto del título ml se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 255, etapa 4, y utilizando 2-cloropirimidina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.9, 1H), 8.49 (dd, J = 8.8, 2.3, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.89 (d, J = 18.8, 1H), 4.75 (d, J = 18.8, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 16.3, 8.0, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 3H). LC-MS: m/z = +476(M+H) $^+$.

Ejemplo 258

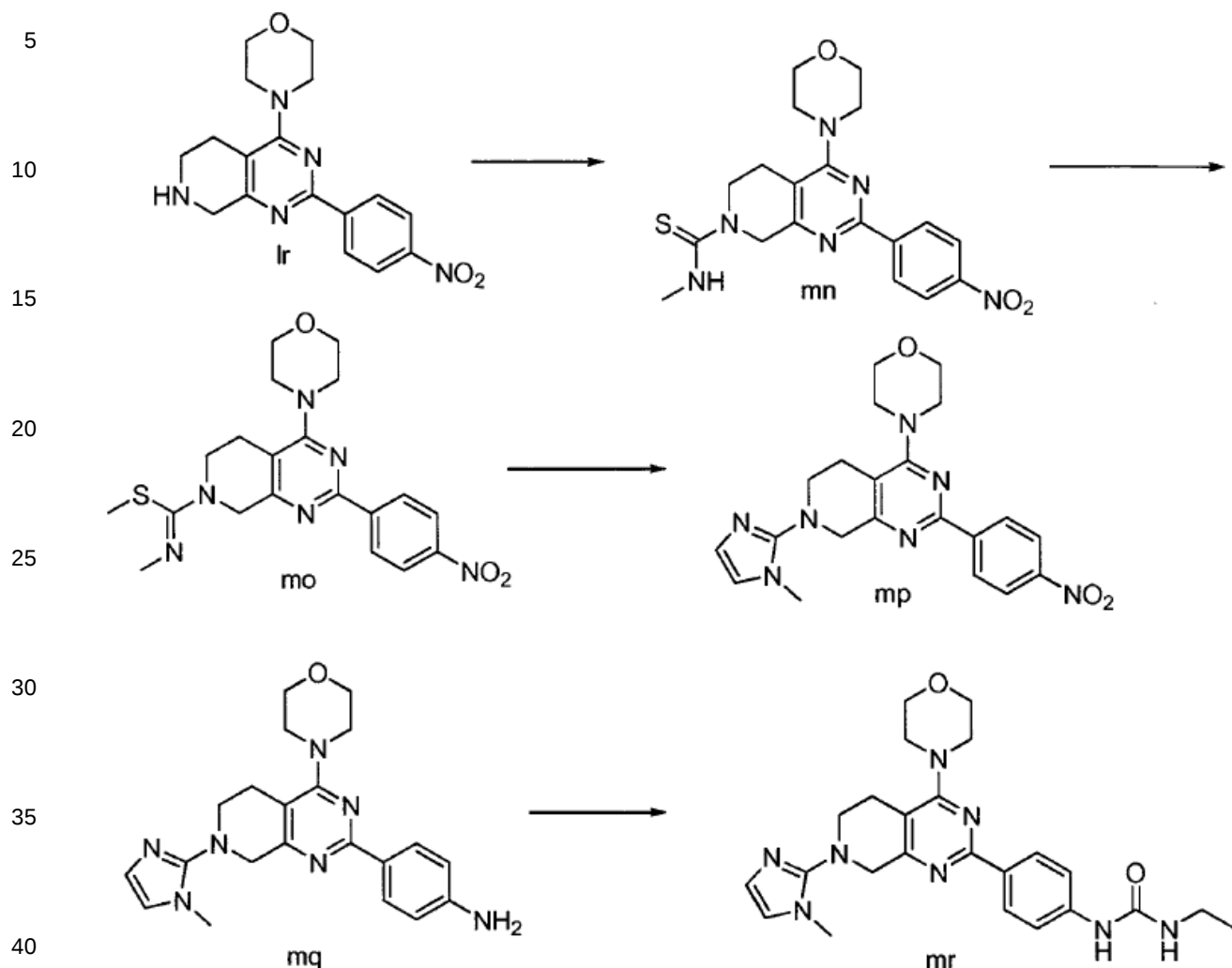
[0778]



[0779] Síntesis de (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea (mm): El compuesto mm se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 257 utilizando 4-cloro-6-metilpirimidina. LC-MS: m/z = +490(M+H) $^+$.

Ejemplo 259

[0780]



[0781] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (**mr**):

[0782] Etapa 1 - Síntesis de N-metil-4-morfolino-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbotoioamida (**mn**): A una solución de 4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (**1r**) (486 mg, 1,4 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de isotiocianatometano (208 mg, 2,8 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, el LCMS mostró que la reacción procedía lentamente. Se añadió adicionalmente isotiocianatometano (104 mg). Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó con H₂O. El sólido se separó por filtración, se lavó con H₂O, se secó para producir 443 mg (75%) del compuesto deseado **mn** como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.58 - 8.53 (m, 2H), 8.38 - 8.33 (m, 2H), 7.93 (d, J = 4.2, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.1, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.96 (d, J = 4.1, 3H), 2.76 (t, J = 5.1, 2H). LC-MS: m/z = +415(M+H)⁺.

[0783] Etapa 2 - Síntesis de yodhidrato de N-metil-4-morfolino-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbimidotioato de (E)-metilo (**mo**). Se suspendió el compuesto **mn** de la etapa 1 (443 mg, 1,1 mmol) en DMF (8 ml). A esta suspensión se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (166 ml, 2,7 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el DMF al vacío. El residuo se trituró en H₂O. El sólido se separó por filtración, se lavó con H₂O y se secó bajo un vacío elevado para producir 568 mg (95%) del compuesto deseado **mo** como una sal de HI. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) a 8.55 (d, J = 9.0, 2H), 8.37 (d, J = 9.0, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (d, J = 4.5, 4H), 3.60 (d, J = 4.4, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.66 (s, 3H). LC-MS: m/z = +429(M+H)⁺.

[0784] Etapa 3 - Síntesis de 4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (**mp**): A una solución del producto **mo** de la etapa 2 (260 mg, 0,5 mmol) en piridina (3 ml) se añadió gota

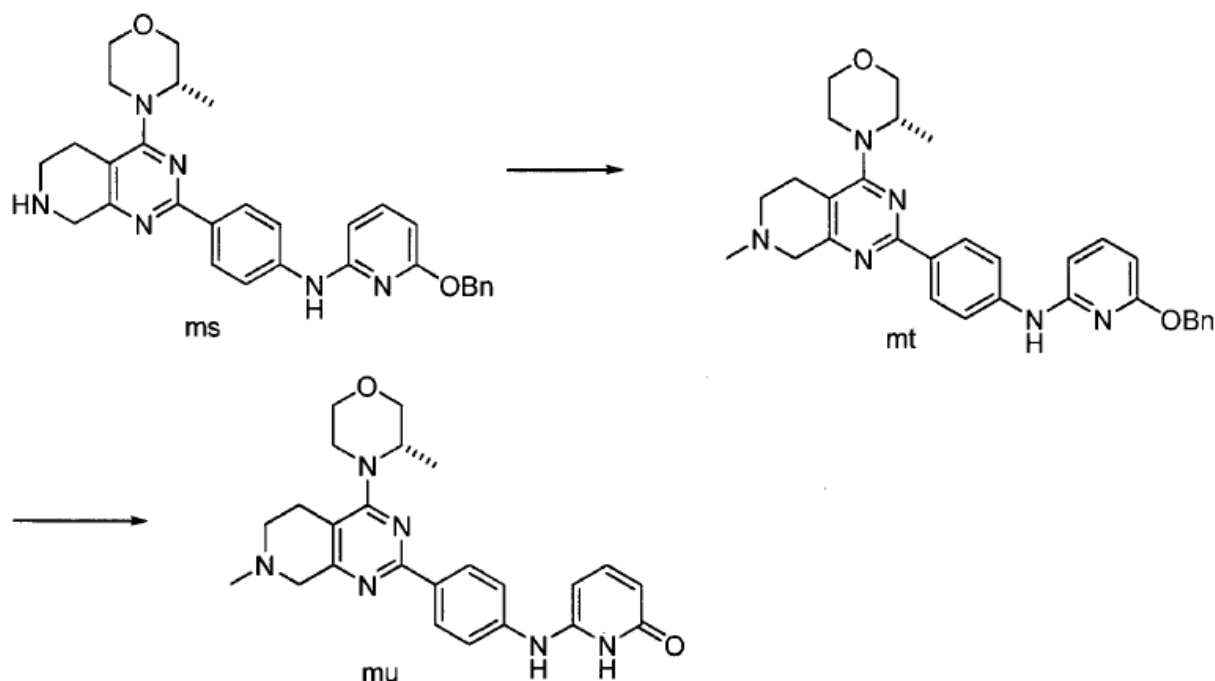
a gota 2,2-dietoxietanamina (82 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 115°C durante 3,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución acuosa de HCl 2 N (2,5 ml), y se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se enfrió, y se diluyó con H₂O, se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron, sobre Celite, y se cromatografiaron (columna ISCO, 12 g, 0-5% MeOH/EtOAc) para producir 113 mg (57%) del compuesto deseado mp como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 - 8.53 (m, 2H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.4, 1H), 6.74 (d, J = 1.4, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.9₁₋₃.85 (m, 4H), 3.62 - 3.56 (m, 7H), 3.38 (t, J = 5.4, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H). LC-MS: m/z = +422(M+H)⁺.

[0785] Etapa 4 - Síntesis de 4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (mq): El compuesto mq se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 239, etapa 4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 8.6, 2H), 6.93 (d, J = 1.3, 1H), 6.63 (d, J = 1.3, 1H), 6.59 (d, J = 8.7, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.45 (d, J = 4.2, 4H), 3.18 (t, J = 5.0, 2H), 2.78 (d, J = 4.9, 2H). LC-MS: m/z = +392(M+H)⁺.

[0786] Etapa 5 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (mr). El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 238, etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.93 (d, J = 1.3, 1H), 6.63 (d, J = 1.4, 1H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (d, J = 4.4, 4H), 3.20 (t, J = 5.1, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.8, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = +463(M+H)⁺.

Ejemplo 260

[0787]



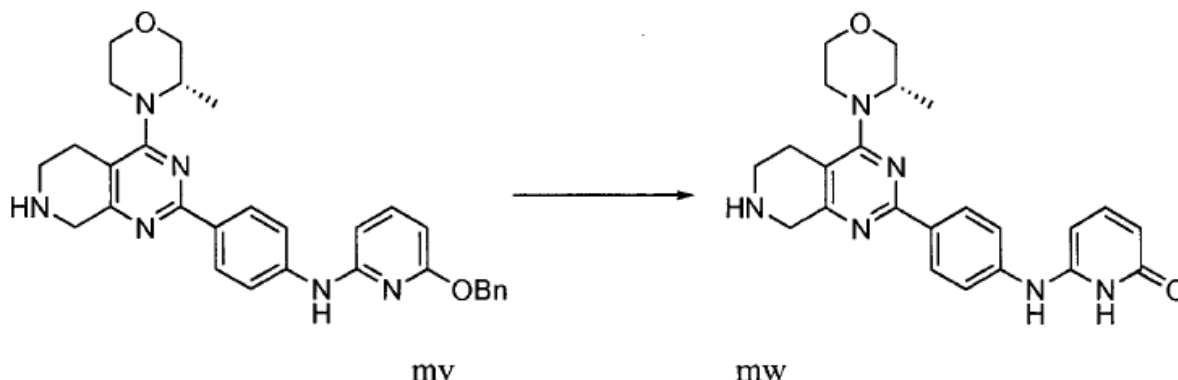
[0788] Síntesis de (S)-6-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (mu):

[0789] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (mt): Se disolvió la (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms) (100 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) y DIPEA (159 ml, 0,9 mmol). A esta solución se añadió MeI (14 ml, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, de concentraron al vacío para producir 100 mg (100%) del compuesto del título mt. LC-MS: m/z = +524(M+H)⁺.

[0790] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (mu): A una solución de producto mt de la etapa 1 (100 mg, 0,2 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (470 ml, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió ácido metanosulfónico adicional (225 ml), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se diluyó con H_2O , se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron mediante RP-HPLC para producir 12,3 mg (10%) del compuesto del título mu. LC-MS: $m/z = +434(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 261

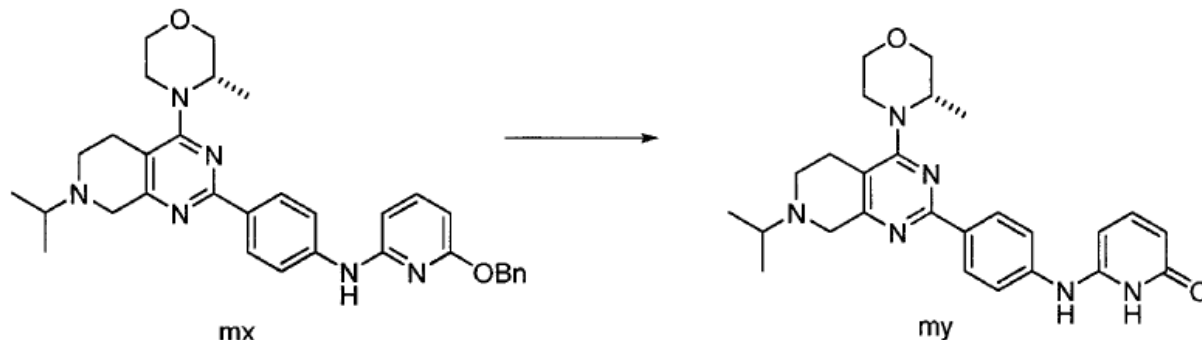
[0791]



[0792] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (mw): El compuesto mw se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 260, Etapa 2. LC-MS: $m/z = +420(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 262

[0793]



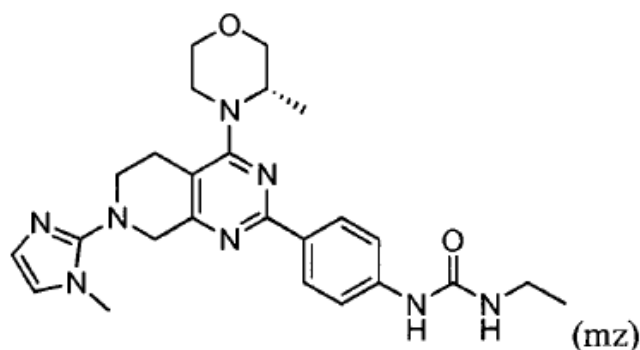
[0794] Síntesis de (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (my):

[0795] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (mx). El compuesto mx se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 260, Etapa 1, y utilizando yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de metilo. LC-MS: $m/z = +552(\text{M}+\text{H})^+$.

[0796] Etapa 2- Síntesis de (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (my): El compuesto my se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 253, Etapa 4. LC-MS: $m/z = +462(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 263

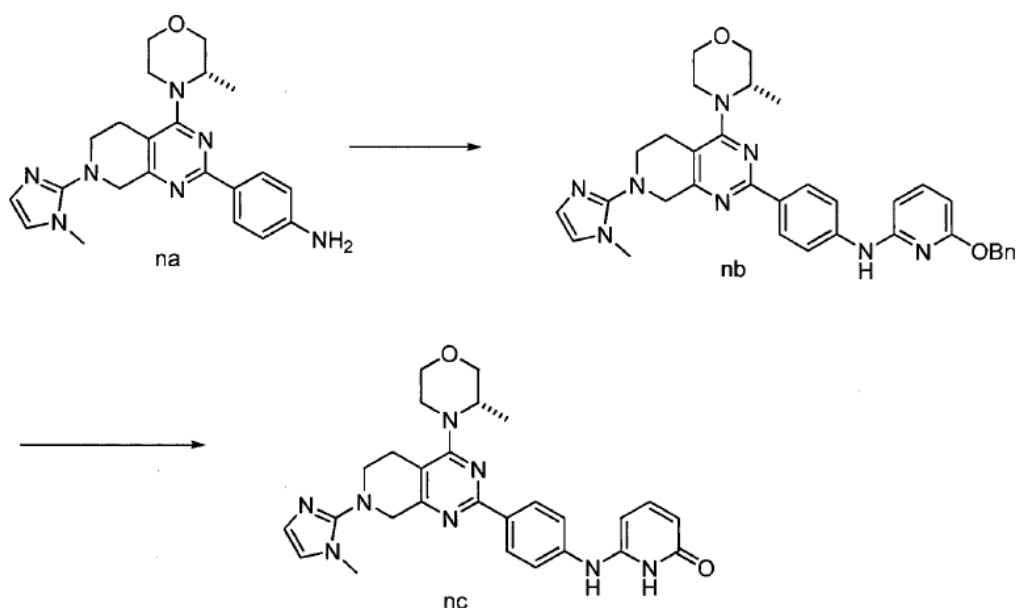
[0797]



[0798] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (mz): El compuesto mz se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 259 sustituyendo la (S)-3-metilmorfolina por morfolina. LC-MS: $m/z = +477(M+H)^+$.

Ejemplo 264

[0799]



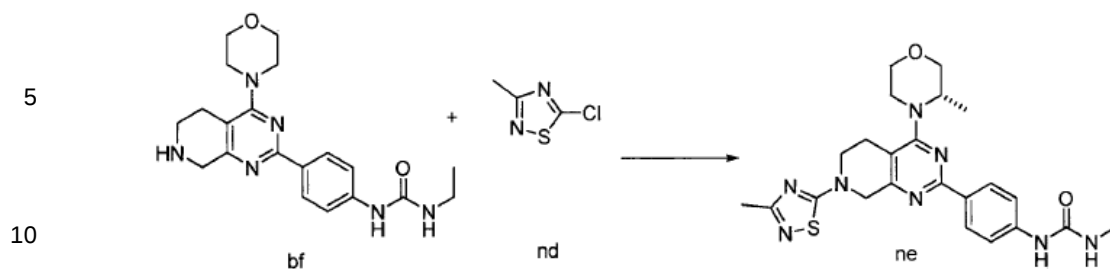
[0800] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (nc):

[0801] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (nb). El compuesto nb se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 255, Etapa 2, y utilizando la (S)-4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina del ejemplo 263 y 2-bromo-6-benciloxipiridina. LC-MS: $m/z = +589(M+H)^+$.

[0802] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (nc). El compuesto nc se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 253 Etapa 4. LC-MS: $m/z = +499(M+H)^+$.

Ejemplo 265

[0803]



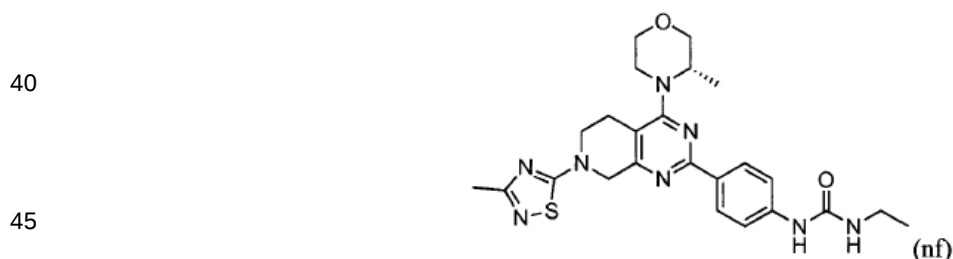
15 **[0804]** Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ne):

20 **[0805]** Etapa 1 - Síntesis de 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (nd): A una mezcla de clorhidrato de acetamidina (1 g, 10 mmol) e hipoclorito de triclorometilo (1,2 ml, 10 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió hasta -5°C, se añadió gota a gota NaOH aq. 6 N (8,8 ml, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases en DCM combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, concentraron al vacío para producir un material semioleoso, 948 mg (66%). El producto crudo nd se utilizó inmediatamente sin purificación adicional.

25 **[0806]** Etapa 2 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ne). A una mezcla de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bf) (100 mg, 0,3 mmol) y 5-cloro-3-metil-1,2,4-tiadiazol (nd) (200 mg, 1 mmol) en DIPEA (200 ml, 1 mmol) y EtOH (2 ml) se calentó a 80°C durante toda la noche. Se concentró al vacío y se purificó mediante RP-HPLC para producir 7 mg (6%) del compuesto del título ne. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, J = 10.1, 1H), 8.19 (t, J = 9.4, 2H), 7.48 (t, J = 9.4, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.57 (d, J = 9.5, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.46 (s, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.32 (d, J = 10.3, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 3H). LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

Ejemplo 266

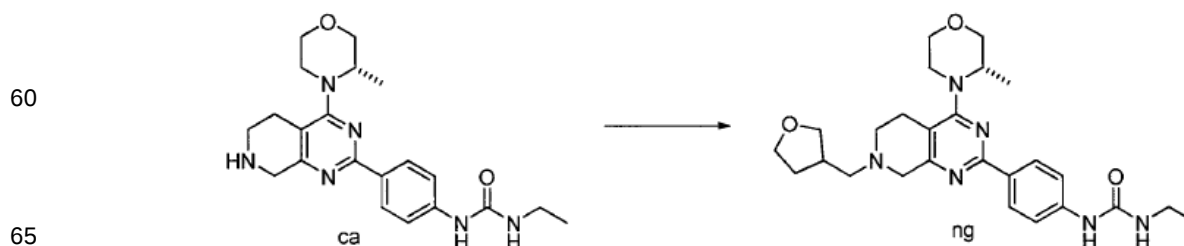
35 **[0807]**



50 **[0808]** Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (nf): El compuesto nf se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 264. LCMS: m/z = +495(M+H)⁺.

Ejemplo 267

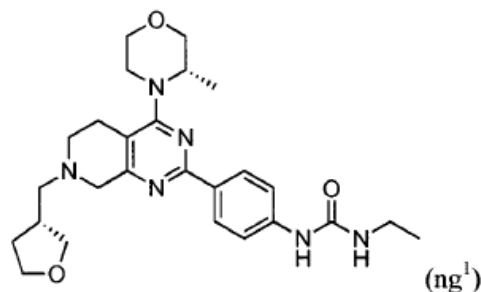
55 **[0809]**



[0810] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ng). A una suspensión de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ca) (174 mg, 0,4 mmol) y tetrahydrofuran-3-carbaldehído (55 ml, 0,6 mmol) en THF (3 ml), se añadió Na(OAc)₃BH por partes. Después de 2 horas, se añadió más aldehído (18 ml) y borohidruro (71 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH y unas gotas de AcOH, y se concentró al vacío. El sólido crudo se redisolvió en H₂O, se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y purificaron mediante RP-HPLC para producir 110 mg (57%) del compuesto ng como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.13 (d, J = 6.6, 1H), 3.87 (d, J = 11.3, 1H), 3.80 - 3.39 (m, 12H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 3H), 2.55 (d, J = 8.6, 1H), 2.46 (d, J = 7.4, 2H), 1.98 (td, J = 12.7, 7.7, 1H), 1.57 (td, J = 13.5, 7.1, 1H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

Ejemplo 268

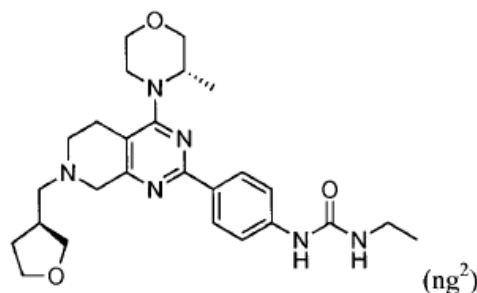
[0811]



[0812] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ng1). El compuesto del título ng1 se obtuvo mediante la separación del producto ng en el ejemplo 267 con columna quiral. LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

Ejemplo 269

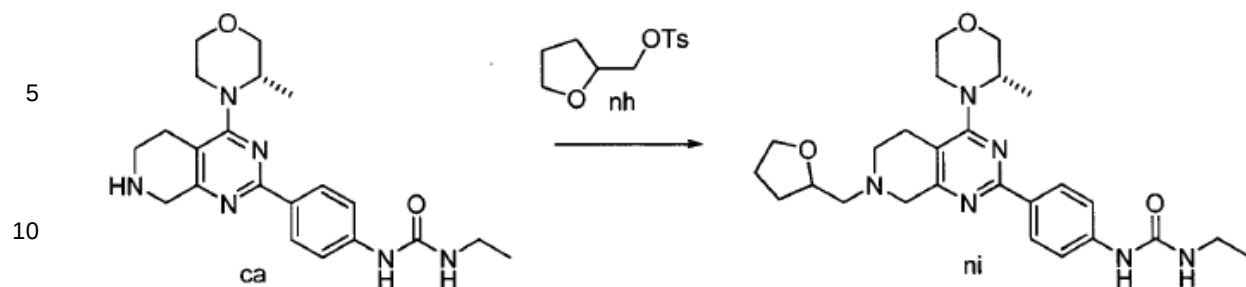
[0813]



[0814] 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ng2). El compuesto del título ng2 se obtuvo mediante la separación del producto ni en el ejemplo 267 con una columna quiral. LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

Ejemplo 270

[0815]



15 **[0816]** Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ni):

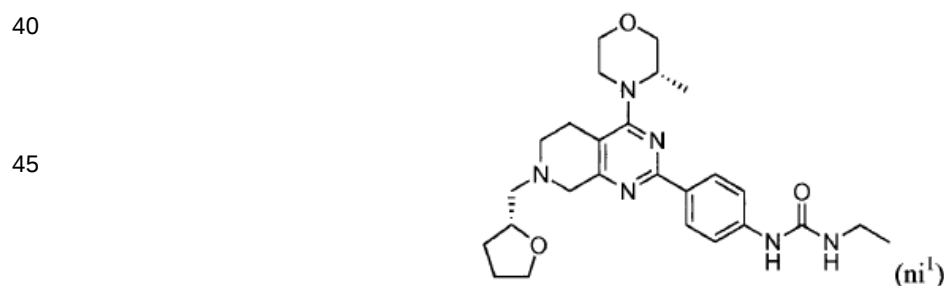
20 **[0817]** Etapa 1 - Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de (tetrahydrofuran-2-il)metilo (nh): A una solución de (tetrahydrofuran-2-il)metanol (1 ml, 10 mmol) en TEA (2,1 ml, 15 mmol) y DCM (20 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo lentamente a temperatura ambiente. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO₃ al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y se cromatógrafió: columna ISCO, 40 g, 0-20% EtOAc/heptano para producir 2,4 g (90%) del compuesto nh como un aceite claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.3, 2H), 7.34 (d, J = 8.1, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 2.44 (d, J = 7.3, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.67 (ddd, J = 20.8, 11.5, 6.7, 1H). LC-MS: m/z = +257(M+H)⁺.

25

30 **[0818]** Etapa 2 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ni). El compuesto ni se preparó mediante el procedimiento general de N-alquilación en el ejemplo 265. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.13 (d, J = 6.5, 1H), 4.05 (dd, J = 12.4, 6.0, 1H), 3.88 (d, J = 11.3, 1H), 3.78 (dt, J = 9.8, 5.0, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 6H), 3.41 (t, J = 12.0, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.74 (d, J = 10.3, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 1.98 (dt, J = 11.9, 7.4, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.55 (td, J = 16.2, 7.8, 1H), 1.24 (d, J = 5.1, 3H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

35 Ejemplo 271

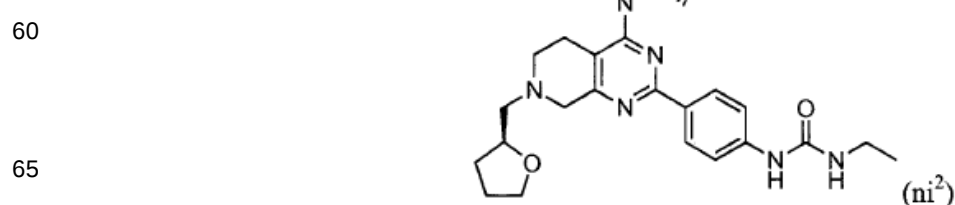
[0819]



[0820] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((R)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ni¹): El compuesto del título ni¹ se obtuvo mediante la separación del producto ni en el ejemplo 270 con columna quiral. LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

55 Ejemplo 272

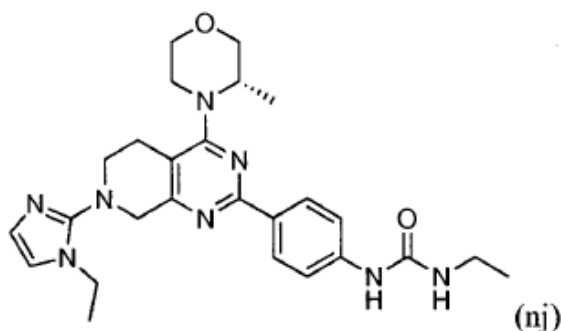
[0821]



[0822] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ni²). El compuesto del título ni² se obtuvo mediante la separación del producto ni en el ejemplo 270 con columna quiral. LC-MS: m/z = +481(M+H)⁺.

5 Ejemplo 273

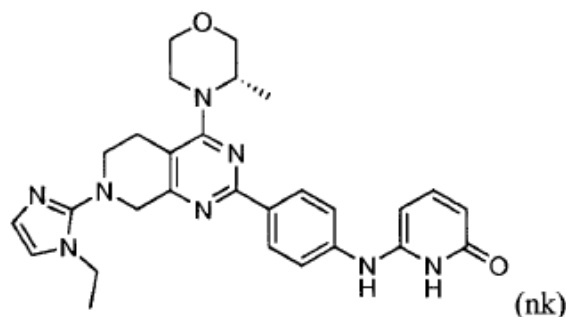
[0823]



[0824] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (nj): El compuesto nj se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 236 mediante la sustitución de isotiocianato de etilo por isotiocianato de metilo. LC-MS: m/z = +491(M+H)⁺.

Ejemplo 274

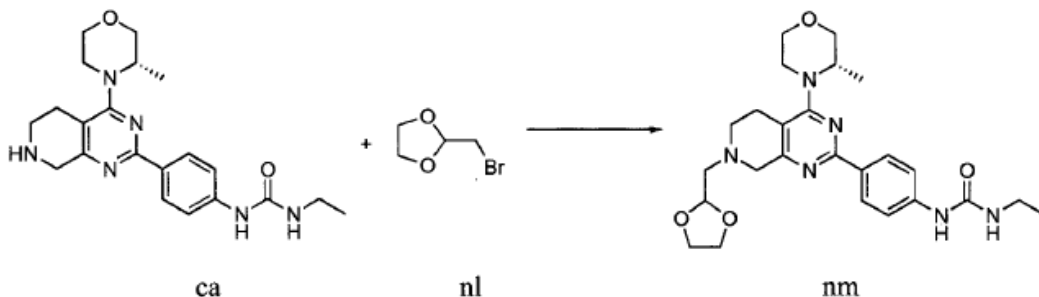
[0825]



[0826] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (nk): El compuesto nk se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 264, mediante la sustitución de isotiocianato de etilo por isotiocianato de metilo. LC-MS: m/z = +513(M+H)⁺.

Ejemplo 275

[0827]

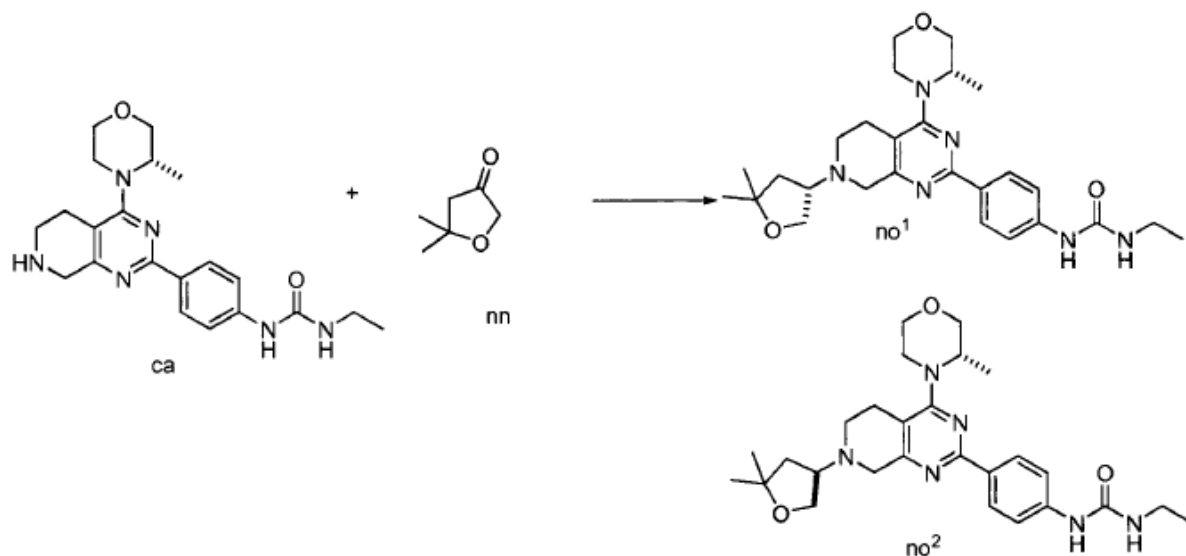


[0828] Síntesis de (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-

il)fenil)-3-etilurea (nm): El compuesto del título nm se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 225. LC-MS: $m/z = +483(M+H)^+$.

Ejemplo 276

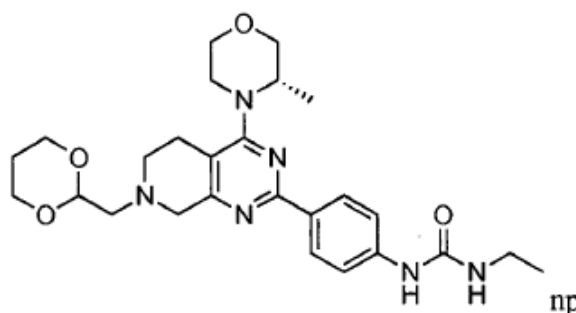
[0829]



[0830] Síntesis de 1-(4-(7-((S)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (no^1); y 1-(4-(7-((R)-5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (no^2): Los compuestos no^1 y no^2 se prepararon mediante el procedimiento general del ejemplo 267, mediante la sustitución 5,5-dimetildihidrofuran-3(2H)-ona por tetrahidrofuran-3-carbaldehído, seguido a continuación de la separación quiral para producir los productos $no1$ y $no2$. LC-MS: $m/z = +495(M+H)^+$.

Ejemplo 277

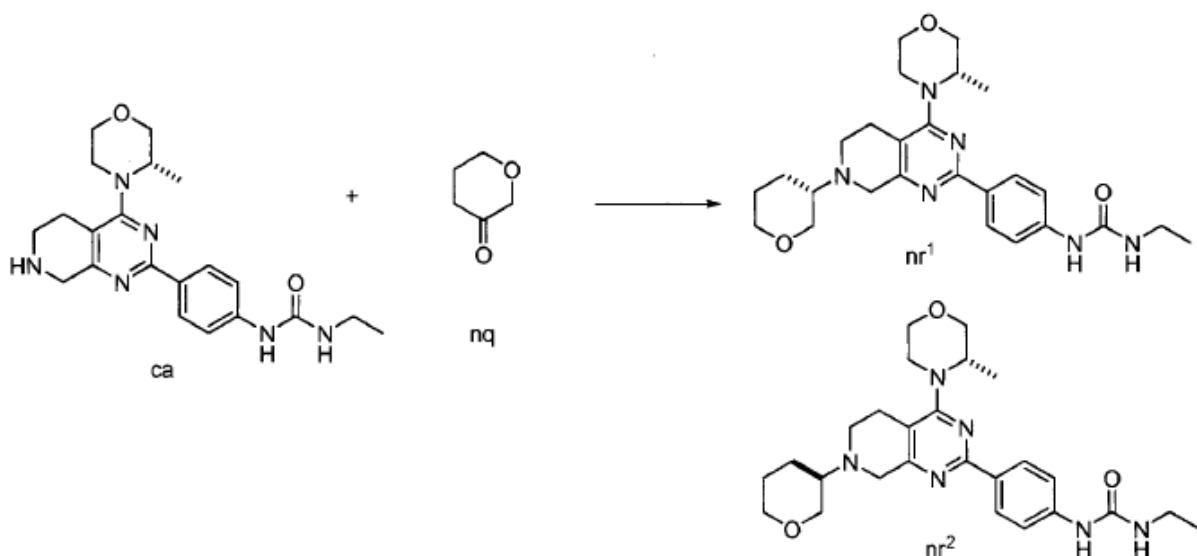
[0831]



[0832] Síntesis de (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (np): El compuesto np se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 225 mediante la sustitución de 2-(clorometil)-1,3-dioxane por 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo. LC-MS: $m/z = +497(M+H)^+$.

Ejemplo 278

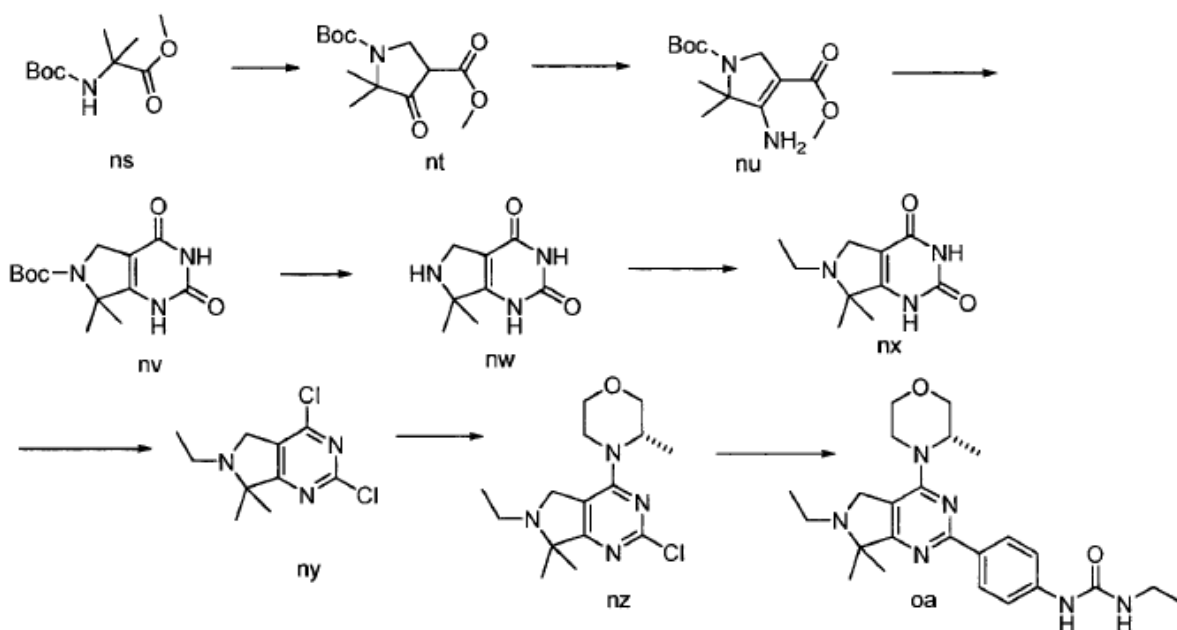
[0833]



[0834] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (nr^1); y 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (nr^2). Los compuestos nr^1 y nr^2 se prepararon mediante los procedimientos general del ejemplo 276 para producir los productos nr^1 y nr^2 : LC-MS: $m/z = +481(M+H)^+$.

Ejemplo 279

[0835]



[0836] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oa):

[0837] Etapa 1 - Síntesis de 3-metil 5,5-dimetil-4-oxopirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo (nt). A una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metilo (ns) (6,5 g, 30,1 mmol) y acrilato de metilo (3,0 ml, 33,2 mmol) en THF (75 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (4,1 g, 36,2 mmol) por partes a una temperatura de un

baño de hielo y agua. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se añadió heptano a la mezcla y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con éter, se secó. El sólido crudo se separó en AcOH acuoso al 3% y éter, y se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron al vacío para producir el compuesto deseado nt como un aceite amarillo pálido claro, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: $m/z = +272(M+H)^+$.

[0838] Etapa 2 - Síntesis de 3-metil 4-amino-5,5-dimetil-1H-pirrol-1,3(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terc-butilo (nu).

Se trató el compuesto nt de la etapa 1 (841 mg, 3,1 mmol) con acetato de amonio (2,4 g, 31 mmol) en MeOH (10 ml) a 85 °C durante la noche. Se extrajo el disolvente al vacío, y el residuo crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ al 10%, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir 588 mg (70%) de producto crudo nu como un sólido blanquecino. Se siguió sin purificación adicional. LCMS: $m/z = +271(M+H)^+$.

[0839] Etapa 3 - Síntesis de 7,7-dimetil-2,4-dioxo-3,4,5,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-carboxilato de terc-butilo (nv). A una solución del compuesto nu (586 mg, 2,2 mmol) y piridina (700 ml, 8,7 mmol) en DCM (15 ml) bajo N₂ y a 0°C se añadió gota a gota una solución de fosgeno/tolueno al 20% (1,7 ml, 3,2 mmol). La reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min y 3 horas a temperatura ambiente. Se enfrió con un baño de hielo, se añadió lentamente NH₄OH acuoso (9 ml, 65 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 48 horas. Se diluyó con agua, se extrajo con DCM dos veces. La fase acuosa se liofilizó para producir 203 mg (33%) de crudo del compuesto nv como un sólido crema, que siguió sin purificación adicional. LC-MS: $m/z = +282(M+H)^+$.

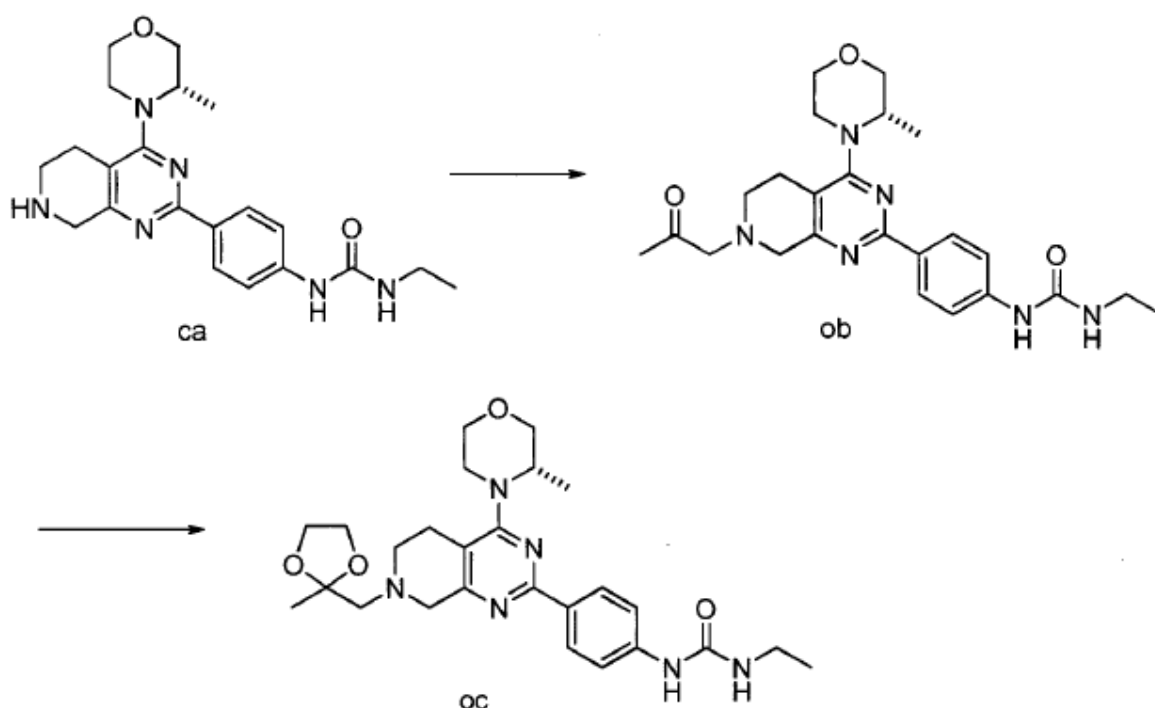
[0840] Etapa 4 - Síntesis de 7,7-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (nw). El compuesto nv se trató con HCl 4 N/dioxano para producir el compuesto nw como una sal de HCl. LC-MS: $m/z = +182(M+H)^+$.

[0841] Etapa 5 - Síntesis de 6-etil-7,7-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (nx). El compuesto nx se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 267 utilizando acetaldehído. LC-MS: $m/z = +210(M+H)^+$.

[0842] Etapas 6 a 8 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oa). El compuesto oa se preparó empezando a partir del compuesto nx mediante el procedimiento general del ejemplo 35, Etapas 2 - 5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.14 (t, J = 5.5, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.92 (d, J = 12.4, 2H), 3.69 (dd, J = 26.7, 10.0, 2H), 3.51 (t, J = 10.6, 1H), 3.36 (d, J = 6.2, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.68 (d, J = 7.3, 2H), 1.26 (d, J = 6.7, 3H), 1.20 (d, J = 4.5, 6H), 1.13 (t, J = 7.1, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: $m/z = +439 (M+H)^+$.

Ejemplo 280

[0843]



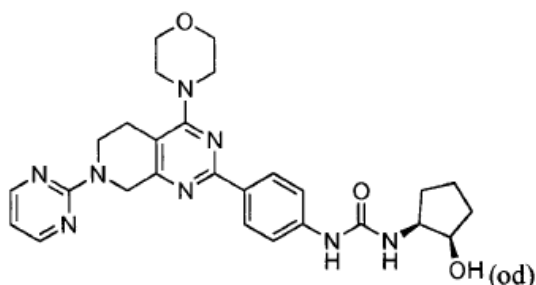
[0844] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oc):

[0845] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-oxopropil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ob): El compuesto ob se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 225 sustituyendo la cloroacetona por 4-metilbencenosulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, J = 8.7, 2H), 7.36 (d, J = 8.7, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.86 (t, J = 5.4, 1H), 4.08 (dd, J = 8.5, 4.9, 1H), 3.94 (d, J = 11.2, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (ddd, J = 13.7, 10.8, 3.2, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 3H), 2.65 (ddd, J = 11.8, 7.6, 4.1, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7, 3H), 1.16 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = +453(M+H) $^+$.

[0846] Etapa 2 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oc). Se calentó una mezcla del compuesto ob (500 mg, 1 mmol), 1,2-etanodiol (500 ml, 9 mmol), y ácido naftalen-2-sulfónico (70 mg, 0,3 mmol) en tolueno (5 ml) en un vial con tapón en un baño de aceite a 110°C durante la noche. La mezcla del crudo se concentró sobre Celite, se cromatografió: ISCO, columna de 25 g, IPA al 0-5%/DCM para producir el producto (C) deseado, que se purificó de nuevo mediante RP-HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.6, 1H), 4.13 (d, J = 6.8, 1H), 3.91 (d, J = 3.1, 5H), 3.72 (t, J = 15.5, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 13.4, 6.5, 2H), 2.81 (d, J = 5.4, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = +497(M+H) $^+$.

Ejemplo 281

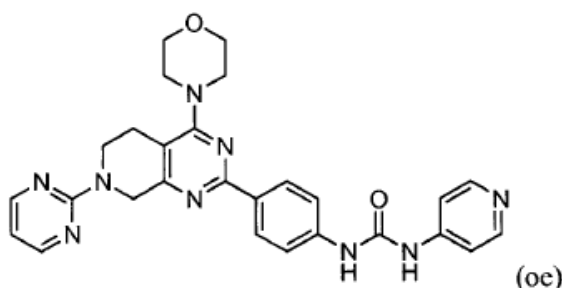
[0847]



[0848] Síntesis de 1-((1S,2R)-2-hidrox ciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (od). El compuesto del título od se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo (1R,2S)-2-aminociclopentanol por ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +517 (M+H) $^+$.

Ejemplo 282

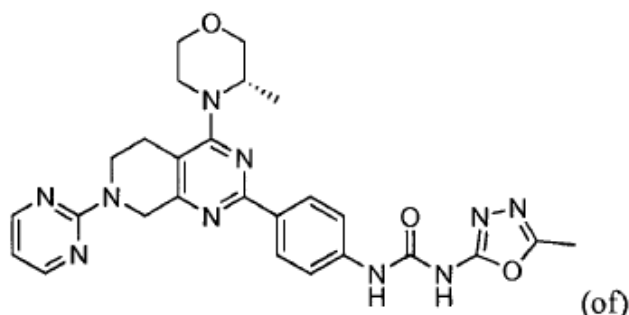
[0849]



[0850] Síntesis de 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea (oe): El compuesto del título (oe) se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la piridin-4-amina por ciclopropilmetilamina. LC-MS: m/z = +510 (M+H) $^+$.

Ejemplo 283

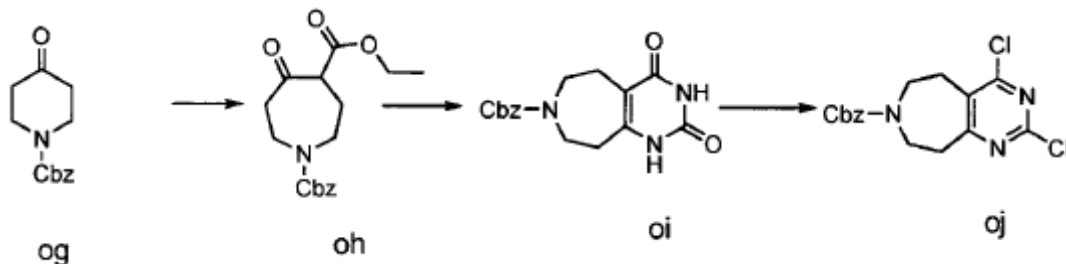
[0851]



[0852] Síntesis de (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (of). El compuesto del título "off" se preparó mediante el procedimiento general del ejemplo 30 sustituyendo la (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina por 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina y la 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina por la ciclopropilmetilamina. LC-MS: $m/z = +529$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 284

[0853]



[0854] Síntesis de 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirido[4,5-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo (oj):

[0855] Etapa 1 - Síntesis de 4-etil-5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (oh): A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (og) (1,0 eq) en dietiléter anhidro se añadió diazoacetato de etilo (1,3 eq) en éter y eterato de trifluoruro de boro (2,0 eq) simultáneamente mediante una bomba de jeringa (velocidad: 4.0 ml/hora) a -30°C bajo N₂. La solución de la reacción se agitó a -30°C durante otra hora después de la adición, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente. La solución orgánica se lavó con una solución de KOH al 30%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta que el pH final de la solución fue de pH ≈ 7. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice para producir el producto deseado oh (50% de rendimiento) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31 (m, 5H), 4.15 (m, 2H), 3.74 - 3.50 (m, 2H), 2.74 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1, 3H); LC-MS $m/z = 276$ ($M+H$).

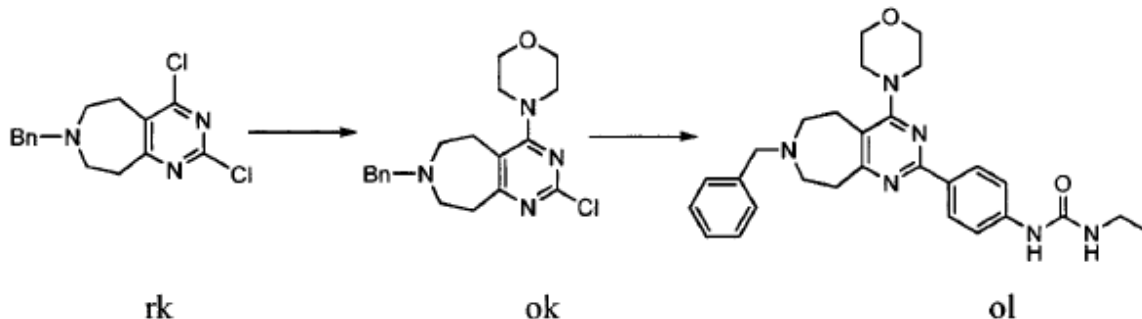
[0856] Etapa 2 - Síntesis de 2,4-dioxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-1H-pirido[4,5-d]azepin-7(2H)-carboxilato de bencilo (oi): A una solución de 4-etil 5-oxoazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (oh) (2,00 g, 6,26 mmol) y urea (0,752 g, 12,5 mmol) en metanol (12 ml) se añadió 4,37 M de metóxido de sodio en metanol (2,87 ml) gota a gota a temperatura ambiente, y la solución amarilla se calentó hasta reflujo bajo N₂ durante 1 hora, a continuación a 50°C durante la noche. La purificación del crudo del producto en una columna de gel de sílice produjo el producto deseado oi (634 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 - 7.21 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.70 - 3.33 (m, 4H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H); LC-MS $m/z = 316$ ($M+H$).

[0857] Etapa 3 - Síntesis de 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirido[4,5-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo (oj): A una solución en suspensión de 2,4-dioxo-3,4,5,6,8,9-hexahidro-1H-pirido[4,5-d]azepin-7(2H)-carboxilato de bencilo (oi) (265 mg, 0,840 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (76,1 mg, 0,623 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) se añadió cloruro de fosforilo (0,801 ml, 8,59 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 40°C durante la noche, seguido de la interrupción con hielo-agua. La extracción se realizó con diclorometano a pH ≈ 8, y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. La purificación del crudo del producto mediante una columna de gel de sílice produjo el producto oj (191 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.14 (m,

4H); LC-MS m/z = 352 (M+H).

Ejemplo 285

[0858]



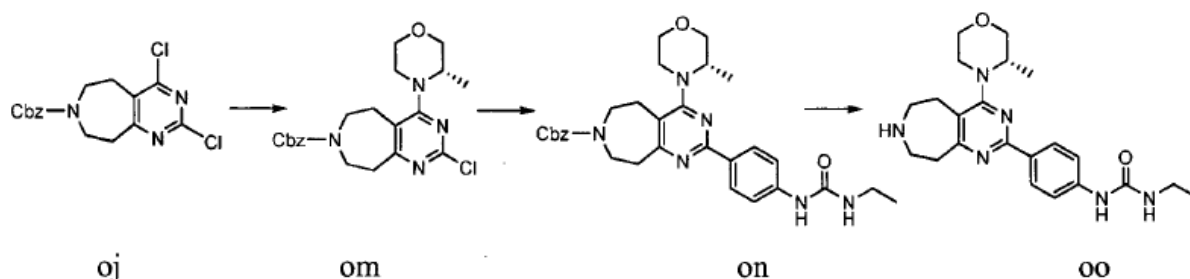
[0859] Síntesis de 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea (ol):

[0860] Etapa 1 - Síntesis de 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina (ok): El compuesto ok se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 1, sustituyendo el 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por 7-bencil-2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (rk). El compuesto del título ok (59% de rendimiento) se obtuvo como un polvo blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.24 (m, 5H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.35-3.23 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.60 (m, 2H); LC-MS m/z = 359 (M+H).

[0861] Etapa 2 - Síntesis de 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea (ol): El compuesto (ol) se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 1, sustituyendo el 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por la 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina. El producto deseado ol (51% de rendimiento) se obtuvo como un polvo blanco: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS m/z = 487 (M+H).

Ejemplo 286

[0862]



[0863] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (oo):

[0864] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de (S)-bencilo (om): Se disolvieron el 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo (oj) (143 mg, 0,406 mmol) y la S-3-metilmorfolina (48,6 mg, 0,480 mmol) en dimetil sulfóxido (1,60 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de la extracción de compuestos volátiles de la mezcla de reacción, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que produjo el compuesto del título om (96,2 mg, 74% de rendimiento en base a la conversión) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 3.92 - 3.14 (m, 11H), 3.03 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.32 - 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 417 (M+H).

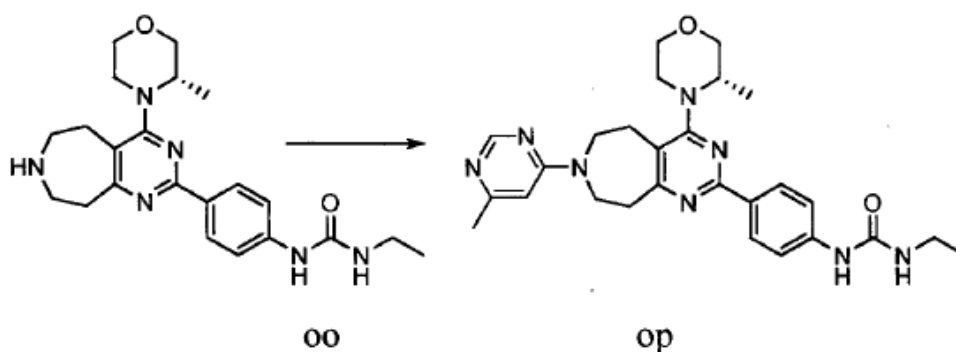
[0865] Etapa 2 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de (S)-bencilo (on): El compuesto "on" se preparó siguiendo el procedimiento general de la etapa 2 en el ejemplo 285, sustituyendo la 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por el 2-

cloro-4-(3-metilmorfolino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de (S)-bencilo: LC-MS m/z = 545 (M+H).

[0866] Etapa 3 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (oo). A una solución de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de (S)-bencilo (on) (61 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (16,0 ml) y ácido acético (1,0 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (63 mg). La solución de reacción se purgó con hidrógeno tres veces, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo 1 atm de H_2 . Después de la filtración y purificación, se obtuvo el producto deseado oo (29 mg, 63% de rendimiento) como un polvo blanco: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 8.2, 2H), 7.36 (d, J = 8.3, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.34 (m, 18H), 1.19 (m, 6H); LC-MS m/z = 411 (M+H).

Ejemplo 287

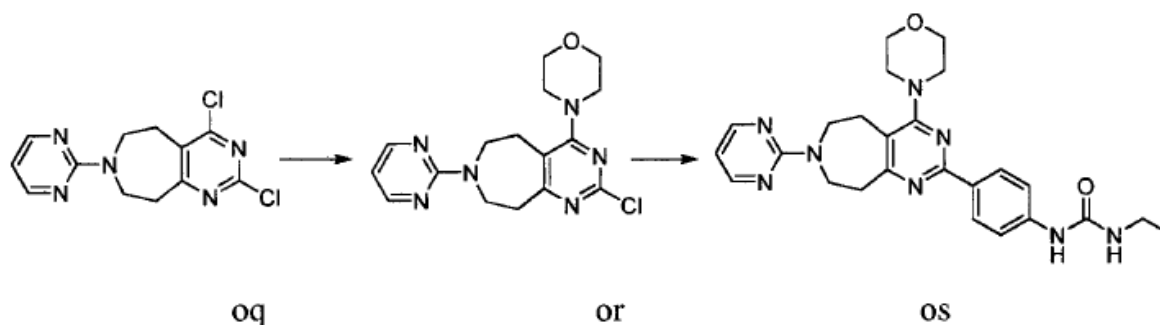
[0867]



[0868] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (op): El compuesto op se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 2, sustituyendo la 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea y sustituyendo 2-cloropirimidina por 4-cloro-6-metilpirimidina. El producto deseado op (36% de rendimiento) se obtuvo como polvo blanco: 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.19 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.62 (m, 9H), 3.52 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 5H), 2.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 503 (M+H).

Ejemplo 288

[0869]



[0870] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea (os):

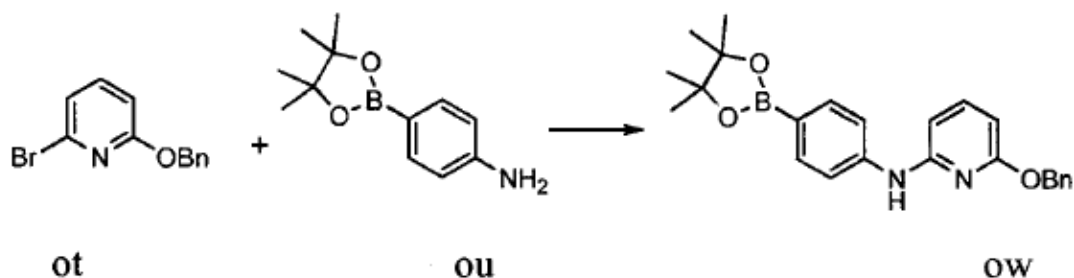
[0871] Etapa 1 - Síntesis de 4-(2-cloro-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-4-il)morfolina (or). El compuesto "or" se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 285, sustituyendo la 7-bencil-2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina por la 2,4-dicloro-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina: LC-MS m/z = 347 (M+H).

[0872] Etapa 2 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea (os):

il)fenil)urea (os): El compuesto os se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo la 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por la 4-(2-cloro-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-d]azepin-4-il)morfolina (or): LC-MS $m/z = 475$ (M+H).

Ejemplo 289

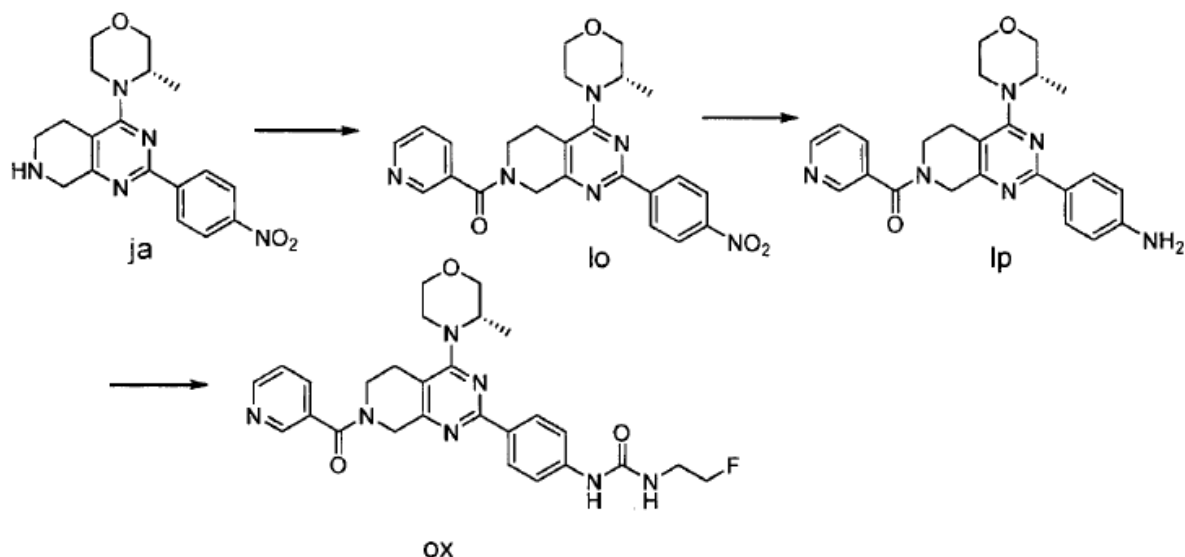
[0873]



[0874] Síntesis de 6-(benciloxi)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2-amina (ow): Se mezclaron terc-butoxido de sodio (556 mg, 5,78 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (98 mg, 0,25 mmol), bis(dibencilideneacetona) paladio (0) (96 mg, 0,17 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (ou) (1,00 g, 4,57 mmol) y 2-bromo-6-benciloxipiridina (ot) (1,10 g, 4,15 mmol) en terc-butil alcohol (20 ml), cuya mezcla se purgó con nitrógeno durante unos minutos. La mezcla naranja oscura se puso en microondas a 120°C durante 15 minutos, y la reacción se detuvo mediante ácido cítrico al 10% (solución acuosa). Después de la purificación en una columna de gel de sílice, se obtuvo el producto deseado ow (1,08 g 65% de rendimiento) como un sólido ligeramente marrón: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 1.34 (s, 12H); LC-MS $m/z = 403$ (M+H).

Ejemplo 290

[0875]



[0876] (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ox):

[0877] Etapa 1 - Síntesis de (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il(piridin-3-il)metanona (lo). A una solución en suspensión amarilla de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ja) (101 mg, 0,258 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,0 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml), acetonitrilo (1,2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol) se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoil (55,1 mg, 0,309 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente and y se detuvo la reacción con NaHCO_3 , seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía, que produjo el producto deseado lo (112 mg, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.39 (m,

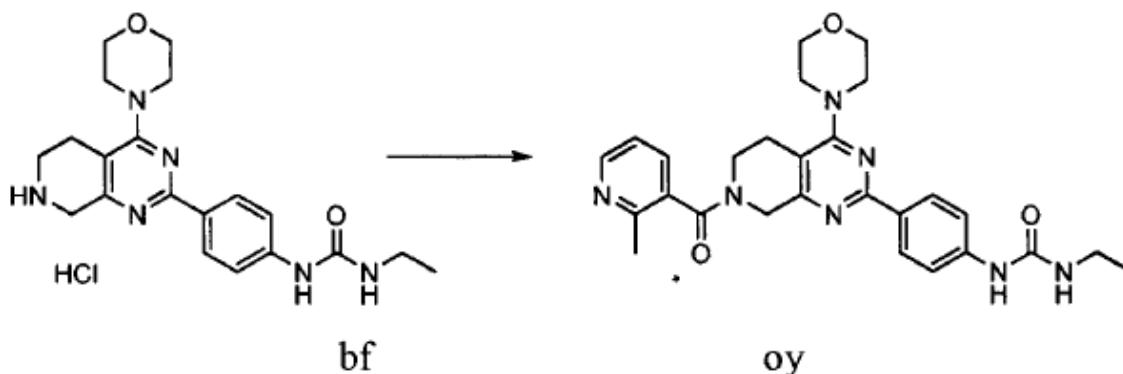
2H), 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 5.21 - 4.51 (m, 2H), 4.26 - 3.44 (m, 9H), 2.83 (bs, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC-MS m/z = 461 (M+H).

[0878] Etapa 2 - Síntesis de (S)-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (lp). Se mezclaron cloruro estannoso dihidratado (495 mg, 2,17 mmol) y (S)-(4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (lo) (201 mg, 0,435 mmol) en etanol (7,0 ml). El matraz se mantuvo a 100°C durante 2 horas. Después de la evaporación del etanol, el residuo amarillo sólido se diluyó con cloroformo y NaHCO₃ (aq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la separación y extracción, las fases orgánicas se combinaron y lavaron mediante una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta pH 7. La extracción del disolvente produjo el sólido amarillo lp (210 mg), que se aplicó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 1H), 6.69 (bs, 2H), 5.11 - 4.50 (m, 2H), 4.19 - 3.38 (m, 11H), 2.75 (m, 2H), 1.33 (d, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS m/z = 431 (M+H).

[0879] Etapa 3 - (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ox). A una solución en suspensión de (S)-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (lp) (60,0 mg, 0,116 mmol) y trietilamina (0,018 ml, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (0,90 ml) se añadió 1,90 M de fosgeno en tolueno (0,14 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación a 50°C durante 45 minutos. Se añadieron clorhidrato de 2-fluoroetilamina (57,6 mg, 0,578 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en la mezcla de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃. La purificación del producto crudo produjo el producto deseado ox (22,8 mg, 37,9% de rendimiento) como un polvo ligeramente amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.97 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.89-4.47 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.34 (m, 9H), 2.78 (bs, 2H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS m/z = 520 (M+H).

Ejemplo 291

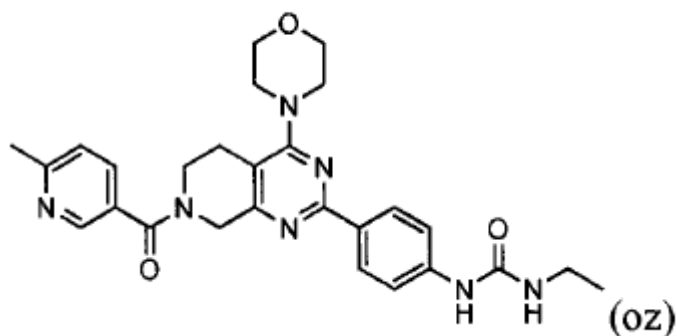
[0880]



[0881] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oy): El compuesto oy se obtuvo siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 213, sustituyendo el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico por el ácido 2-metilnicotínico y sustituyendo la sal de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (jk) por la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bf). El producto deseado oy (74 mg, 58% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.49 (m, 5H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.53 (s, 3H, solapando con el pico de DMSO), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS m/z = 502 (M+H).

Ejemplo 292

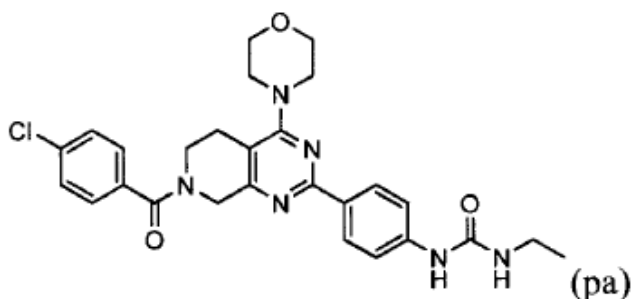
[0882]



[0883] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(6-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (oz): El compuesto oz se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 291, sustituyendo el ácido 6-metilnicotínico por el ácido 2-metilnicotínico: LC-MS m/z = 502 (M+H).

Ejemplo 294

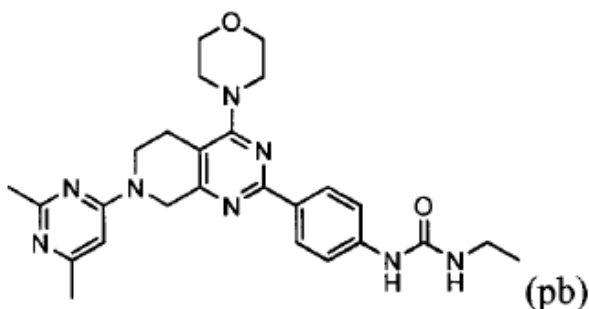
[0884]



[0885] Síntesis de 1-(4-(7-(4-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (pa): El compuesto pa se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de ácido 4-clorobenzoico: LC-MS m/z = 521 (M+H).

Ejemplo 295

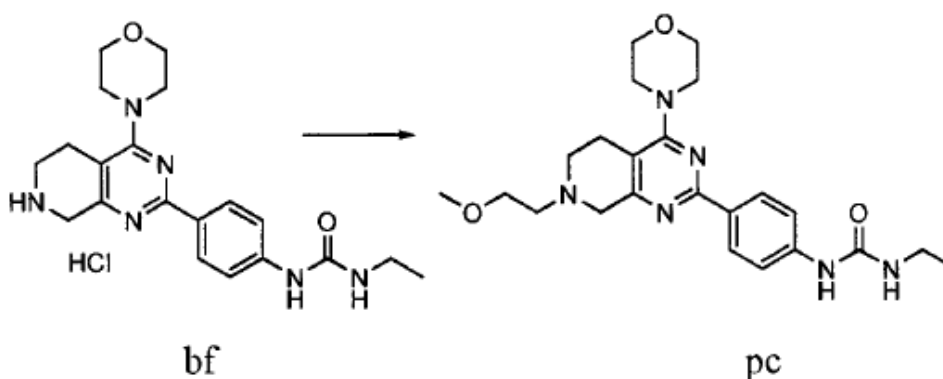
[0886]



[0887] Síntesis de 1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (pb): El compuesto pb se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 287 mediante la reacción de la sal de clorhidrato de 1-metil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina: LC-MS m/z = 489 (M+H).

Ejemplo 296

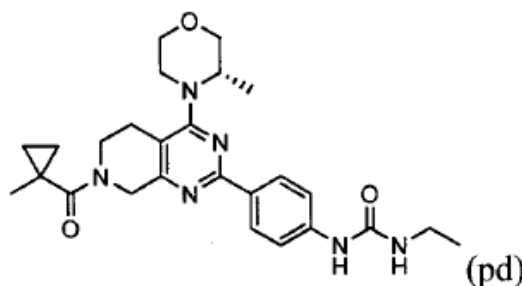
[0888]



[0889] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (pc). A una solución de sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bf) (51 mg, 0,13 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (7,0E1 uL, 0,40 mmol) y N-metilpirrolidinona (0,80 ml, 8,3 mmol) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (3,0E1 uL, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en el microondas a 80°C durante 30 minutos. Después de la purificación, se obtuvieron 30,6 mg de polvo blanco pc (52% de rendimiento): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.15 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 441 (M+H).

Ejemplo 297

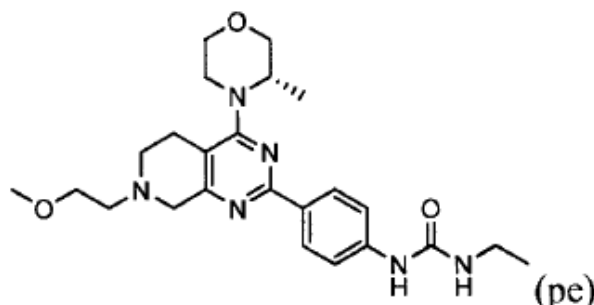
[0890]



[0891] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (pd): El compuesto pd se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 213, sustituyendo el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico por el ácido 1-metilciclopropanecarboxílico: LC-MS m/z = 479 (M+H).

Ejemplo 298

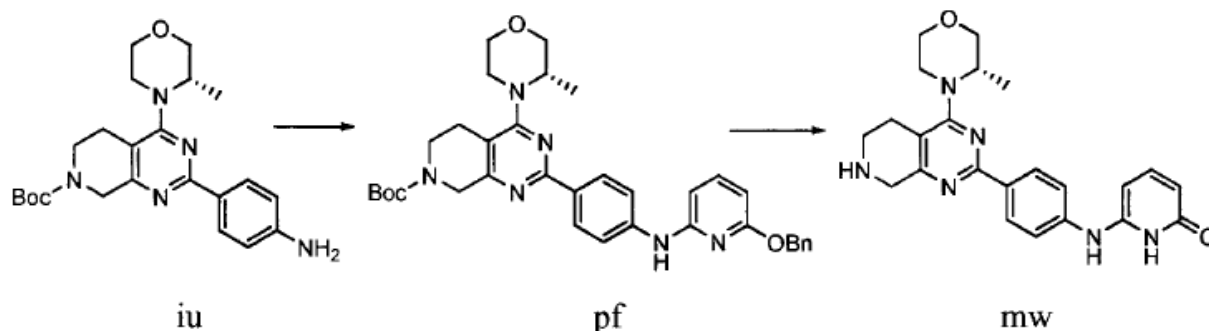
[0892]



[0893] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (pe): El compuesto pe se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: LC-MS $m/z = 455$ (M+H).

Ejemplo 299

[0894]

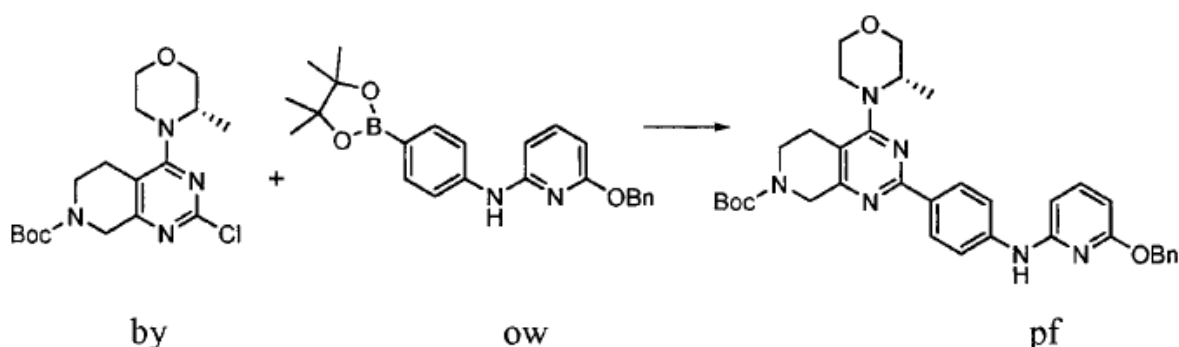


[0895] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (pf): El compuesto pf se obtuvo siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 212, sustituyendo la 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina por la 2-(benciloxi)-6-bromopiridina: LC-MS $m/z = 609$ (M+H).

[0896] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (mw). A una solución de 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (pf) (57 mg, 0,094 mmol) en cloruro de metileno (3,0 ml) se añadió tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (0,47 ml) a 0°C, que generó inmediatamente un precipitado amarillo. La reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo mediante MeOH, seguido de la vaporación de todos los componentes volátiles. El residuo amarillo se purificó para producir el producto deseado (18,4 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.19 - 3.50 (m, 9H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.38 - 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS $m/z = 419$ (M+H).

Ejemplo 300

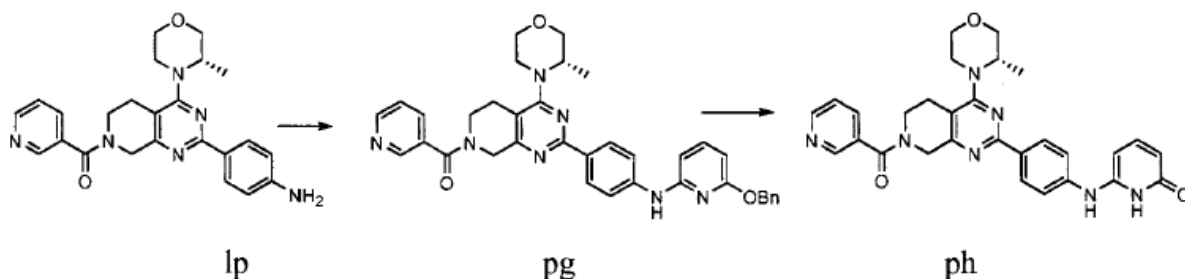
[0897]



[0898] Síntesis de 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (pf). A una mezcla de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (by) (54 mg, 0,15 mmol), 6-(benciloxi)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2-amina (ow) (preparada en el ejemplo 289, 61 mg, 0,15 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11,7 mg, 0,0101 mmol), carbonato de potasio (26,8 mg, 0,194 mmol) y acetato de potasio (19,9 mg, 0,203 mmol) se añadió acetonitrilo (0,56 ml) y agua (0,23 ml) bajo N₂. La mezcla de reacción se puso en el microondas a 120°C durante 20 minutos. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para producir el producto deseado (80 mg, 90% de rendimiento) como polvo ligeramente marrón. Los ¹H-RMN, TLC y LC-MS fueron idénticos al del ejemplo 299.

Ejemplo 301

[0899]



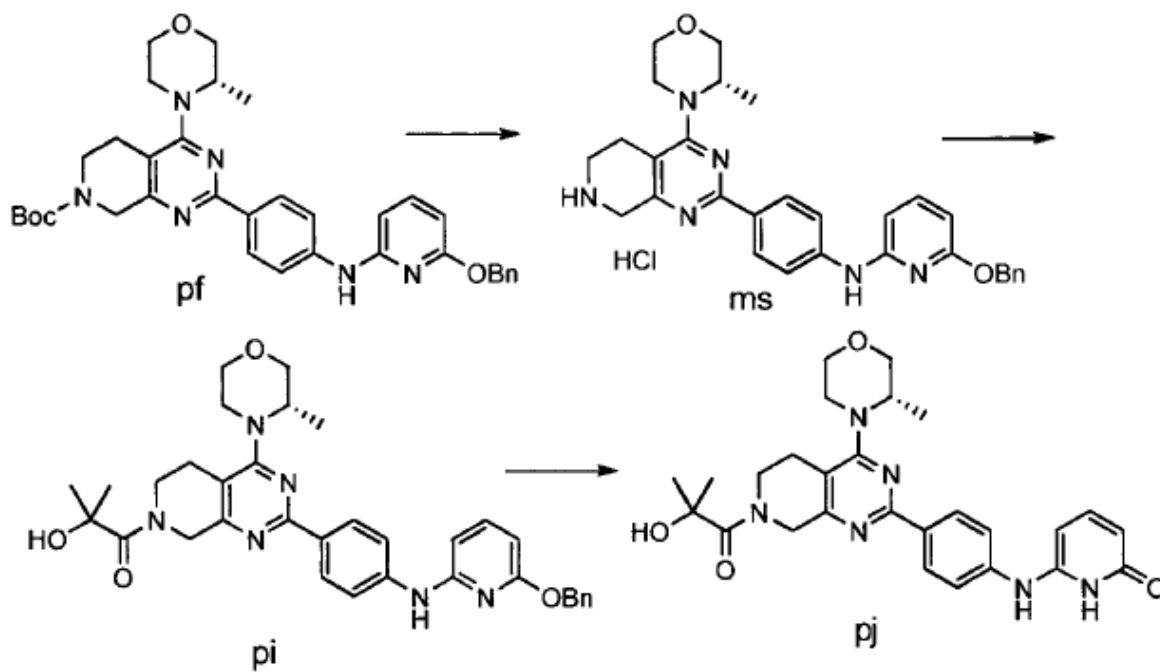
[0900] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (ph):

[0901] Etapa 1 - Síntesis de (S)-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (pg): El compuesto pg se obtuvo siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 212, sustituyendo la 4-(benciloxi)-2-cloropirimidina por la 2-(benciloxi)-6-bromopiridina y sustituyendo el 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por la (S)-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona: LC-MS m/z = 614 (M+H).

[0902] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (ph): El compuesto ph se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 212, sustituyendo el 2-(4-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por la (S)-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)(piridin-3-il)metanona (pg): LC-MS m/z = 524 (M+H).

Ejemplo 302

[0903]



[0904] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pj):

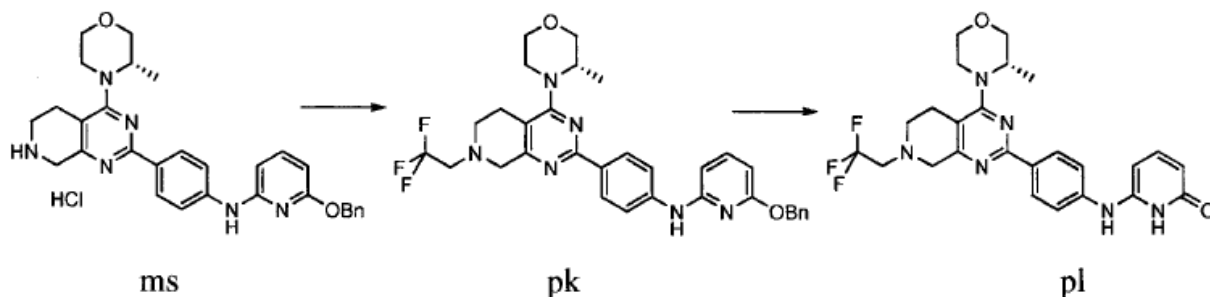
[0905] Etapa 1 - Síntesis de la sal de clorhidrato de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 205, sustituyendo el 2-(4-(3-ciclobutylureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por el 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (pf): LC-MS $m/z = 509$ (M+H).

[0906] Etapa 2 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (pi). El compuesto pi se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 208, sustituyendo el clorhidrato de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina por el clorhidrato de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms): LC-MS $m/z = 595$ (M+H).

[0907] Etapa 3 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pj): El compuesto pj se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 299, sustituyendo el 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por la (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (pi): LC-MS $m/z = 505$ (M+H).

Ejemplo 303

[0908]



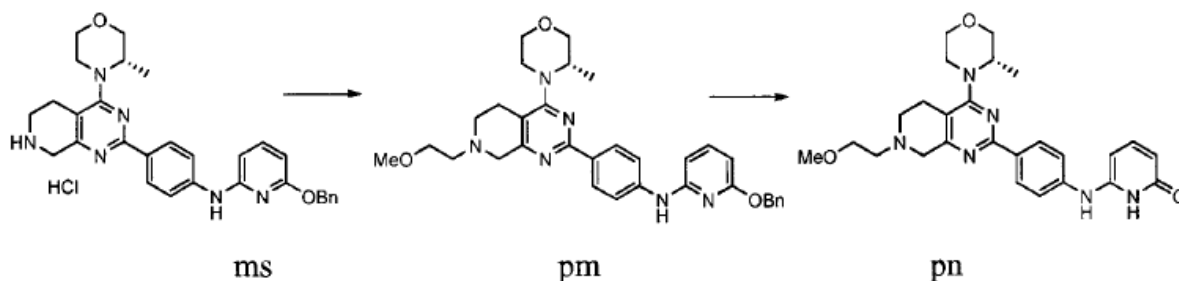
[0909] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pl):

[0910] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pk). A una solución de sal de clorhidrato de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms) (51 mg, 0,094 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol), se añadió triflato de trifluoroetanol (0,020 ml, 0,14 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 140°C durante 30 minutos, seguido de la adición de una segunda parte de triflato de trifluoroetanol (0,030 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción resultante se puso en un microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó mediante NaHCO₃, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta pH 7. La solución orgánica naranja se evaporó, después se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para producir el producto deseado (pk) (61 mg, 110% de rendimiento) como un polvo amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.80 (m, 4H), 3.80 - 3.47 (m, 4H), 3.20 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS m/z = 591 (M+H).

[0911] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pl). El compuesto pl se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 218, sustituyendo la (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina por la (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina: LC-MS m/z = 501 (M+H).

Ejemplo 304

[0912]



[0913] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pn):

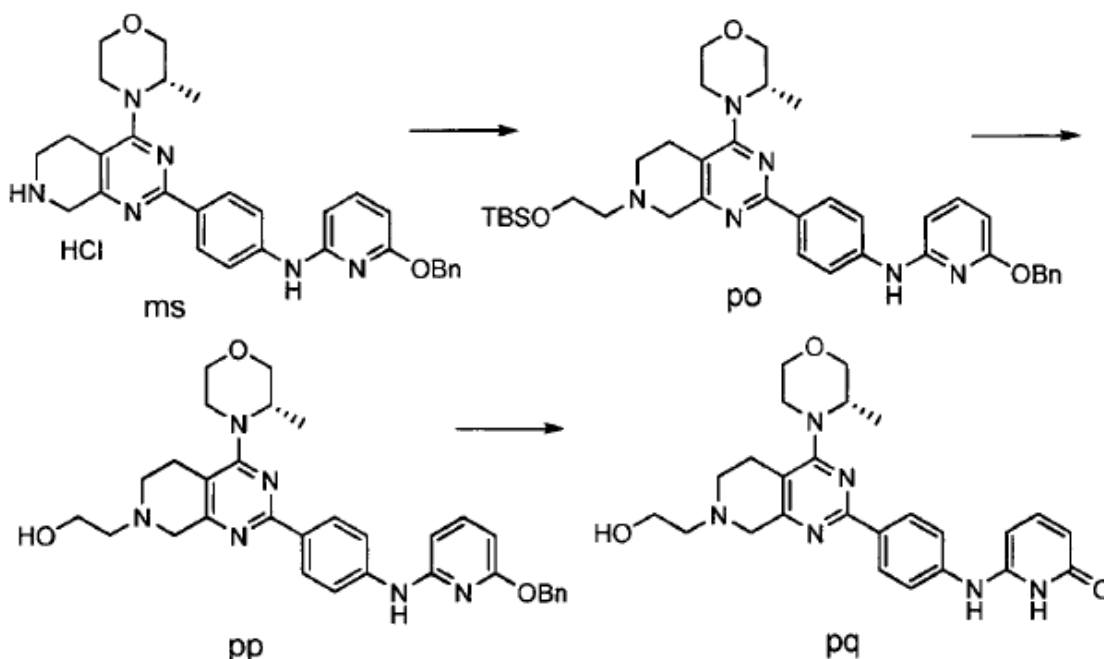
[0914] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pm): El compuesto pm se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-

d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms): LC-MS m/z = 567 (M+H).

[0915] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pn): A una solución de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pm) (91 mg, 0,16 mmol) en metanol (20,0 ml) y acetato de etilo (10,0 ml) se añadió catalizador de Lindlar (22 mg) y Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono (30 mg). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y la suspensión de la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo 1 atm de H₂. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el filtrado se extrajo mediante evaporación. El producto crudo se purificó para producir el producto deseado pn (37,9 mg, 50% de rendimiento) como un polvo gris: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (bs, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.34 (m, 9H), 3.28 (s, 3H), 2.84 - 2.55 (m, 6H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS m/z = 477 (M+H).

Ejemplo 305

[0916]



[0917] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-hidroxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pq):

[0918] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (po): El compuesto po se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms) y sustituyendo el 1-bromo-2-metoxietano por el (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano: LC-MS m/z = 667 (M+H).

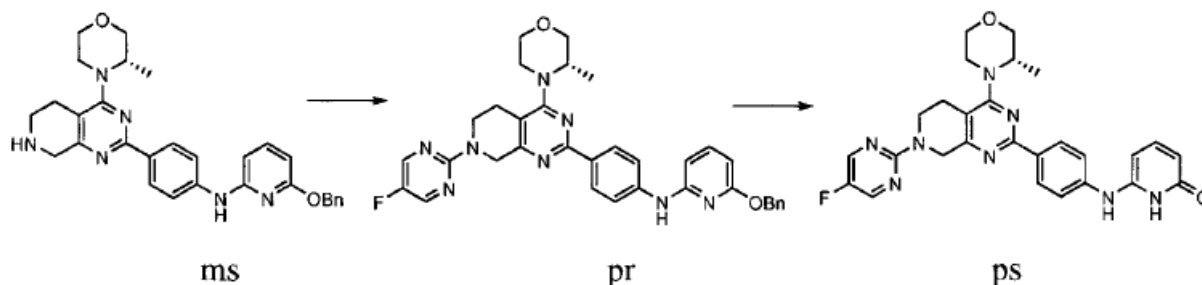
[0919] Etapa 2 - Síntesis de (S)-2-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanol (pp): A una solución de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (po) (413 mg, 0,619 mmol) en cloruro de metileno (9,0 ml) y metanol (4,0 ml) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,50 ml), y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La evaporación de los compuestos volátiles de la mezcla de reacción produjo un precipitado sólido amarillo que se lavó dos veces con éter. El producto crudo pp se utilizó sin purificación adicional: LC-MS m/z = 553 (M+H).

[0920] Etapa 3 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-(2-hidroxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pq): El compuesto pq se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 304, sustituyendo (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina por (S)-2-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-

dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanol (pp): LC-MS m/z = 463 (M+H).

Ejemplo 306

[0921]



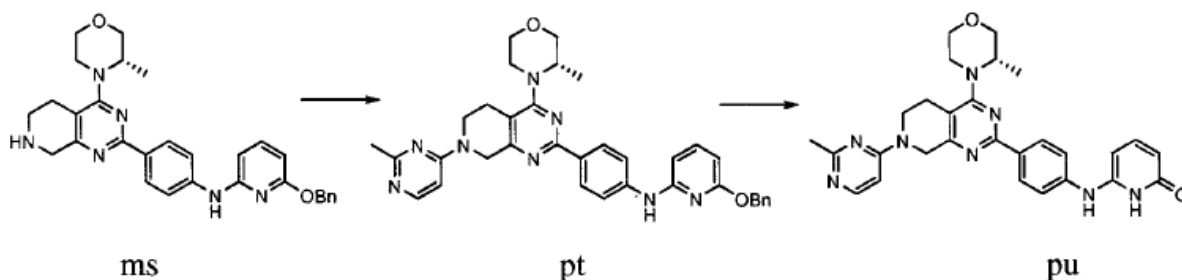
[0922] Síntesis de (S)-6-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (ps):

[0923] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pr): El compuesto pr se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 287, sustituyendo (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea por (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (ms) y sustituyendo 4-cloro-6-metilpirimidina por 2-cloro-4-fluoropirimidina: LC-MS m/z = 605 (M+H).

[0924] Etapa 2 - Síntesis de (S)-6-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (ps). El compuesto ps se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 304, sustituyendo (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina por (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pr): LC-MS m/z = 515 (M+H).

Ejemplo 307

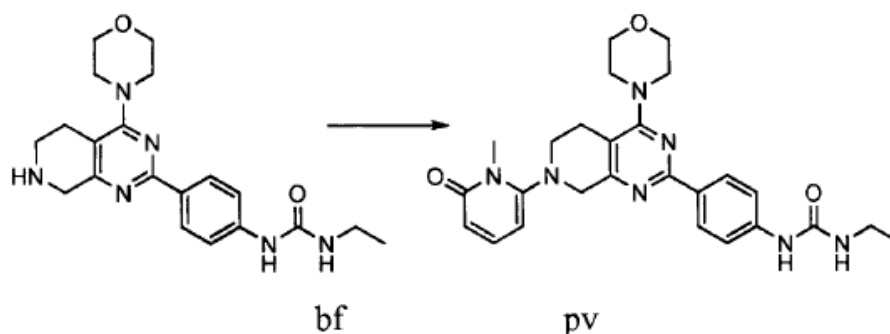
[0925]



[0926] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (pu): El compuesto pu se preparó a través de los compuestos intermedios (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (pt) y el compuesto ms, según los procedimientos indicados en el ejemplo 306: LC-MS m/z = 511 (M+H).

Ejemplo 308

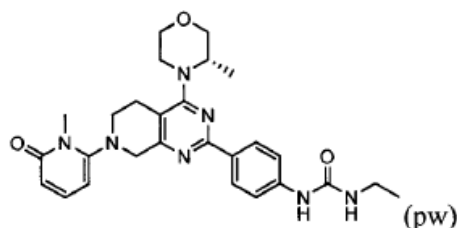
[0927]



[0928] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (pv): A una solución de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (bf) (115 mg, 0,300 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) y N,N-diisopropiletamina (0,104 ml, 0,600 mmol) se añadió 6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (129 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a 140°C durante la noche, seguido de purificación por RP-HPLC. El producto deseado pv (6,4 mg, 4,4% de rendimiento) se obtuvo como un polvo blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 2H), 6.01 (d, J = 6.6, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 490 (M+H).

Ejemplo 309

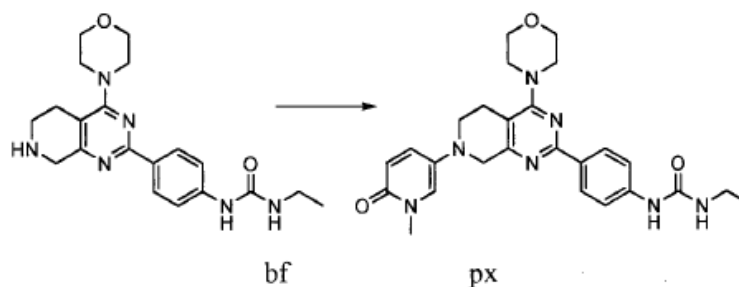
[0929]



[0930] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (pw): El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 308, sustituyendo 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: LC-MS m/z = 504 (M+H).

Ejemplo 310

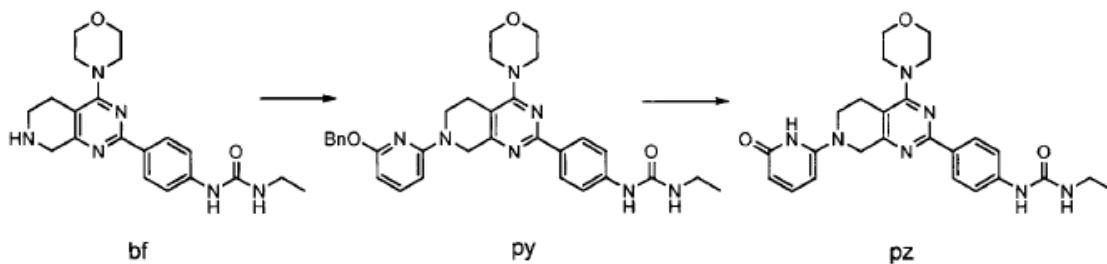
[0931]



[0932] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (px). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 289, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea y sustituyendo 2-bromo-6-benciloxipiridina por 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona: LC-MS m/z = 490 (M+H).

Ejemplo 311

[0933]



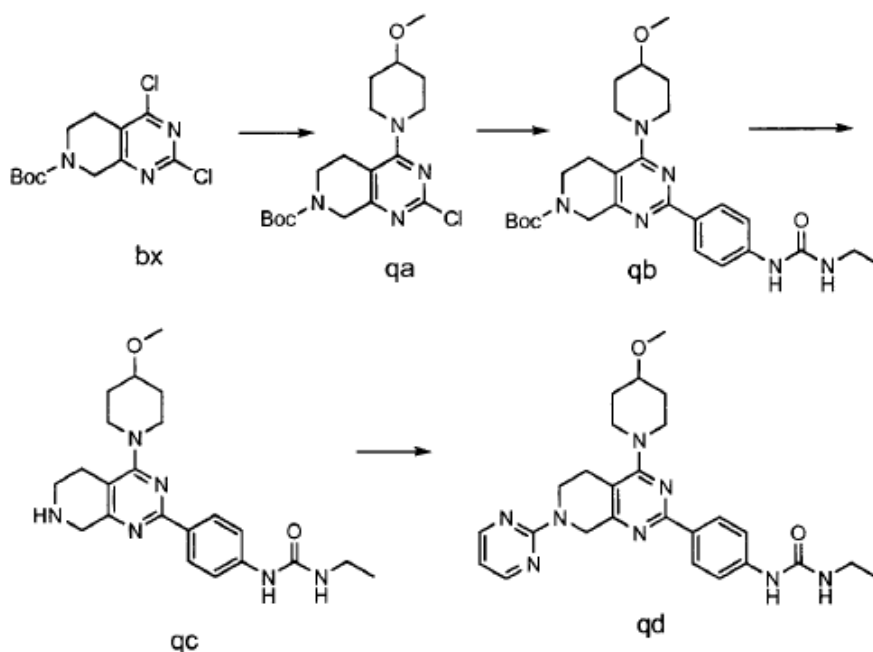
[0934] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (**pz**):

[0935] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-(7-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (**py**). El compuesto **py** se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 289, sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina por 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: LC-MS m/z = 566 (M+H).

[0936] Etapa 2 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (**pz**). El compuesto **pz** se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 304, sustituyendo (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina por 1-(4-(7-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea: LC-MS m/z = 476 (M+H).

Ejemplo 312

[0937]



[0938] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (**qd**):

[0939] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (**qa**). El compuesto **qa** se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 285, sustituyendo 7-bencil-2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina por 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y sustituyendo morfolina por 4-metoxipiperidina: LC-MS m/z = 383 (M+H).

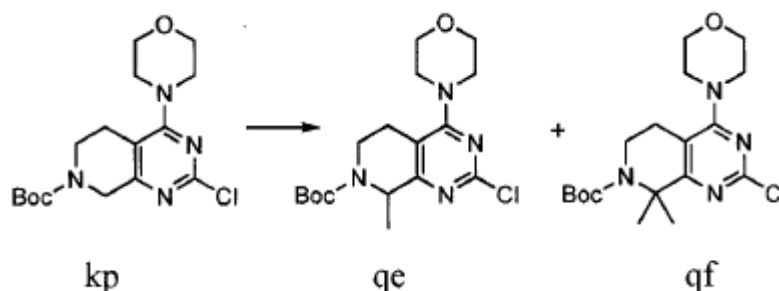
[0940] Etapa 2 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qb). El compuesto qb se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por 2-cloro-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qa): LC-MS m/z = 511 (M+H).

[0941] Etapa 3 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qc). El compuesto qc se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 205, sustituyendo el 2-(4-(3-ciclobutylureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por el 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qb): LC-MS m/z = 411 (M+H).

[0942] Etapa 4 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qd). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 287, sustituyendo la (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea por 1-etil-3-(4-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qc) y sustituyendo la 4-cloro-6-metilpirimidina por 2-cloropirimidina: LC-MS m/z = 489 (M+H).

Ejemplo 313

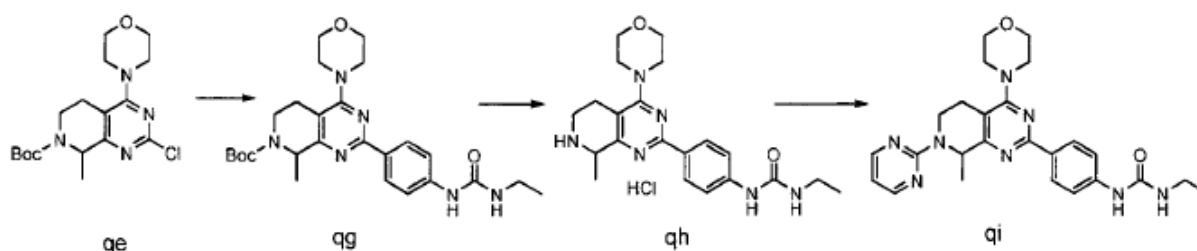
[0943]



[0944] Síntesis de 2-cloro-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qe) y 2-cloro-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qf). A una solución de 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (dp) (501 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se añadió 1,7 M de terc-butilo litio en pentano (1,1 ml) a -78°C , que dio lugar a una solución de color naranja. La reacción se mantuvo a -78°C durante 40 minutos antes de inyectar yoduro de metilo (0,44 ml, 7,1 mmol). La solución se mantuvo a -78°C durante otros 40 minutos antes de interrumpir con agua. La mezcla se diluyó mediante diclorometano, se lavó mediante agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta pH 7. Después de la evaporación, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice. Se obtuvo el 2-cloro-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qe) (452 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.02 (bs, 1H), 4.26 (bs, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.89 (bs, 1H), 2.75 (bs, 1H), 2.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H); LC-MS m/z = 369 (M+H). Se obtuvo el 2-cloro-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qf) (44 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 - 3.73 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.50 (s, 9H); LC-MS m/z = 383 (M+H).

Ejemplo 314

[0945]



[0946] Síntesis de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qi):

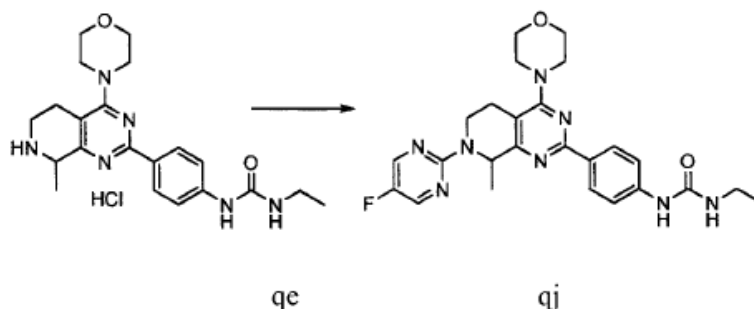
[0947] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qg). El compuesto qg se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por el 2-cloro-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qe): LC-MS $m/z = 497$ (M+H).

[0948] Etapa 2 - Síntesis de la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qh). El compuesto qh se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 201, sustituyendo el 2-(4-(3-ciclobutylureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por el 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qg): LC-MS $m/z = 397$ (M+H).

[0949] Etapa 3 - Síntesis de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qi). El compuesto qi se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 287, sustituyendo la (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qh) y sustituyendo la 4-cloro-6-metilpirimidina por 2-cloropirimidina: LC-MS $m/z = 475$ (M+H). Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral.

Ejemplo 315

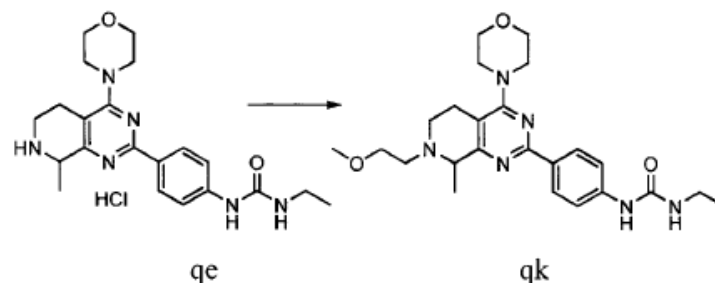
[0950]



[0951] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qj). El compuesto qj se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por 2-cloro-5-fluoropirimidina: LC-MS $m/z = 493$ (M+H).

Ejemplo 316

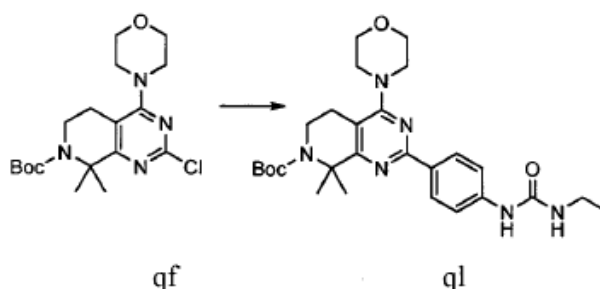
[0952]



[0953] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qk): El compuesto qk se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (qe). Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral: LC-MS $m/z = 455$ (M+H).

Ejemplo 317

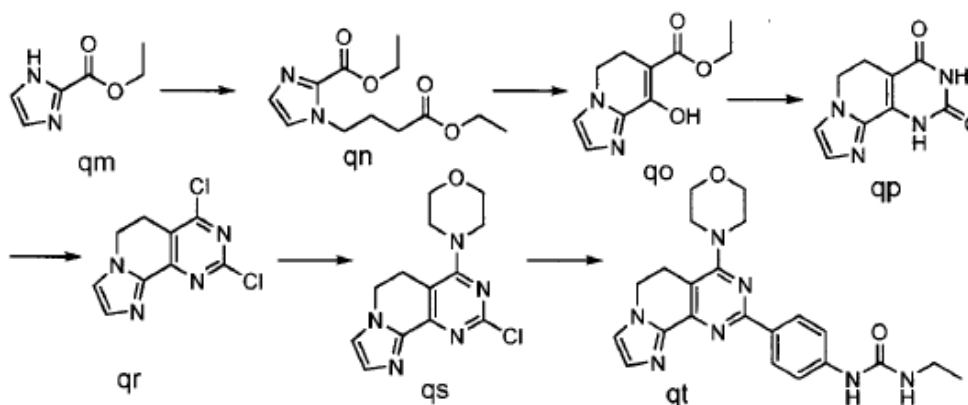
[0954]



[0955] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato terc-butilo (ql): El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por 2-cloro-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (qf): LC-MS m/z = 511 (M+H).

Ejemplo 318

[0956]

**[0957]** Síntesis del compuesto qt:

[0958] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (qn). A una solución de imidazol-2-carboxilato de etilo (qm) (290 mg, 2,0 mmol) y 4-bromobutirato de etilo (0,35 ml, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) se añadió carbonato de potasio (330 mg, 2,4 mmol), y la mezcla se mantuvo a 100°C durante la noche. Después de eliminar el DMF, el residuo se diluyó mediante acetato de etilo, que se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio hasta pH 7. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice, que produjo el producto deseado qn (472 mg, 93% de rendimiento) como un aceite pegajoso incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS m/z = 255 (M+H).

[0959] Etapa 2 - Síntesis de 8-hidroxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de etilo (qo). A una solución en suspensión de hidruro de sodio (26,7 mg, 1,11 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) se añadió una solución de 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (qn) (237 mg, 0,932 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml, 140 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron unas gotas de etanol absoluto a la mezcla de reacción, y la mezcla se mantuvo agitando durante la noche. La reacción se detuvo con HOAc y H_2O , seguido de la adición de NaHCO_3 hasta pH ~ 7. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo crudo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir el producto crudo qo (120 mg, 62% de rendimiento). El crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa: LC-MS m/z = 209 (M+H).

[0960] Etapa 3 - Síntesis del compuesto qp: Se disolvieron acetato de amonio (781 mg, 10,1 mmol) y 8-hidroxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de etilo (qo) (211 mg, 1,01 mmol) en metanol (3,0 ml), y la solución transparente ligeramente amarilla se agitó durante la noche a 85 °C. Se extrajo el disolvente metanol de la mezcla

de reacción, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 , agua, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de la evaporación de la fase orgánica, el crudo en polvo (190 mg, 8,02 mmol, 90% de rendimiento, LC-MS $m/z = 208$ (M+H)) se disolvió en piridina (0,30 ml, 3,67 mmol) y cloruro de metileno (6,6 ml), seguido de la adición de 2,25 M de fosgeno en tolueno (0,61 ml) a 0°C bajo N_2 . Después de agitar la reacción a 0°C durante 30 minutos a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió 15,3 M de hidróxido de amonio en agua (3,6 ml) a 0°C , y la mezcla de reacción se volvió en una suspensión marrón. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 30 min y a temperatura ambiente durante 2 horas, y se calentó a 80°C durante la noche. Se extrajeron todos los materiales volátiles de la mezcla de reacción bajo presión reducida y el crudo del producto en polvo amarillo qp se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS $m/z = 205$ (M+H).

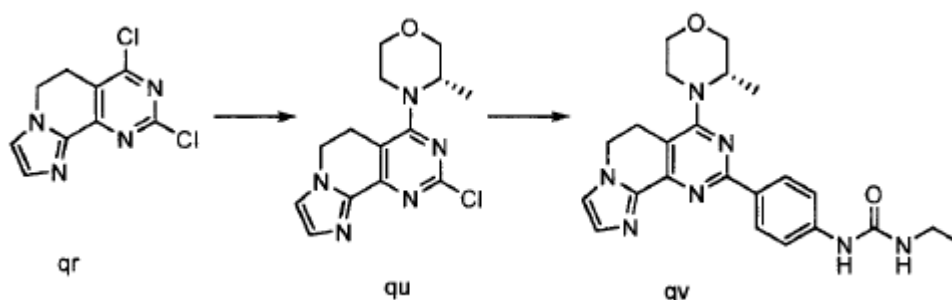
[0961] Etapa 4 - Síntesis de qr. El crudo de polvo amarillo qp (5,00 g, 6,11 mmol) se mezcló con 1,4-dioxano (2,9 ml) y cloruro de fosforilo (35 ml, 374 mmol). La solución de reacción se puso en un microondas a 150°C durante 30 minutos. La solución en suspensión marrón resultante se detuvo en KOH-hielo hasta pH 8-9. La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 , y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio hasta pH 7, y se secó con sulfato de magnesio. Después de la evaporación de la fase orgánica, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, que produjo el producto deseado qr (812 mg, 42% de rendimiento para las tres etapas) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); LC-MS $m/z = 241$ (M+H).

[0962] Etapa 5 - Síntesis de qs. El compuesto qs se sintetizó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 285, sustituyendo 7-bencil-2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina por qr: LC-MS $m/z = 292$ (M+H).

[0963] Etapa 6 - Síntesis de qt. El compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285 sustituyendo 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por el compuesto qs: LC-MS $m/z = 420$ (M+H).

Ejemplo 319

[0964]



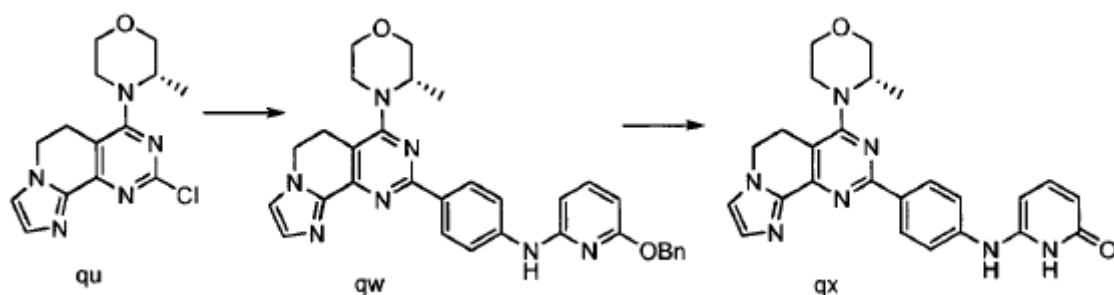
[0965] Síntesis del compuesto qv:

[0966] Etapa 1 - Síntesis de qu. El compuesto qu se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 286, sustituyendo 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo por el compuesto qr: LCMS $m/z = 306$ (M+H).

[0967] Etapa 2 - Síntesis de qv. El compuesto qv se sintetizó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por qu: LCMS $m/z = 434$ (M+H).

Ejemplo 320

[0968]



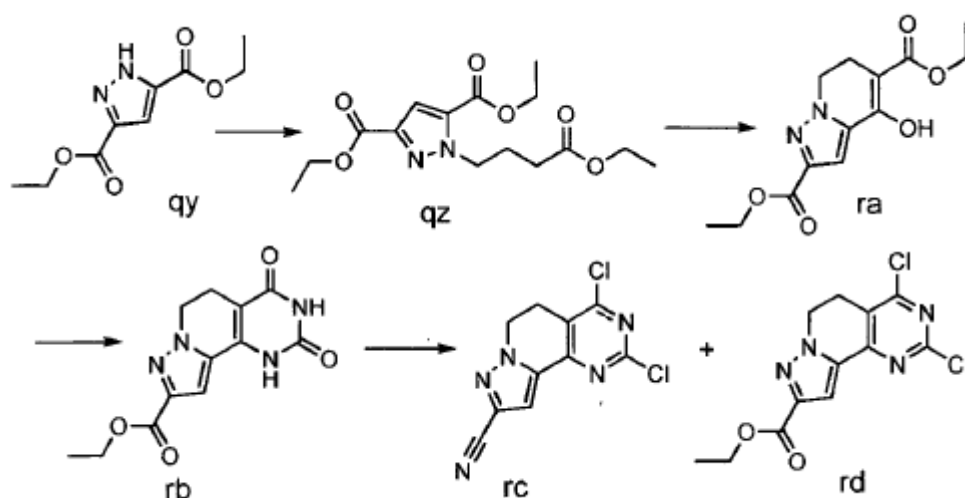
[0969] Síntesis del compuesto qx:

[0970] Etapa 1 - Síntesis de qw. El compuesto qw se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 300, sustituyendo el 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo por qu. El producto deseado qw (56% de rendimiento) se obtuvo como un polvo ligeramente amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 3.98 - 3.74 (m, 4H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H); LC-MS m/z = 546 (M+H).

[0971] Etapa 2 - Síntesis de qx. El compuesto qx se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 304, sustituyendo la (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina por qw. El producto deseado qx (66% de rendimiento) se obtuvo como un polvo gris: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (bs, 2H), 7.63-7.40 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS m/z = 456 (M+H).

Ejemplo 321

[0972]



[0973] Síntesis de los compuestos rc y rd:

[0974] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-etoxi-4-oxobutyl)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (qz): El compuesto qz se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 318, sustituyendo el imidazol-2-carboxilato de etilo por el 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (qy): LC-MS m/z = 327 (M+H).

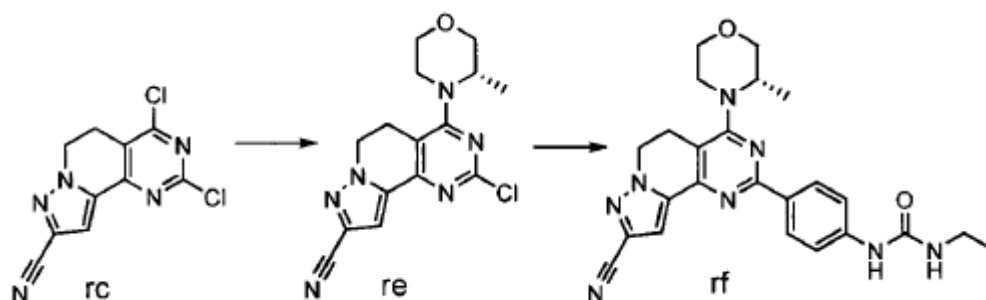
[0975] Etapa 2 - Síntesis de 4-hidroxi-6,7-dihidropirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de dietilo (ra): El compuesto del título ra se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 318, sustituyendo el 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo por el 1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (qz): LC-MS m/z = 281 (M+H).

[0976] Etapa 3 - Síntesis de rb: El compuesto del título rb se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 318, sustituyendo el 8-hidroxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de etilo por el 4-hidroxi-6,7-dihidropirazol[1,5-a]piridin-2,5-dicarboxilato de dietilo (ra): LC-MS m/z = 277 (M+H).

[0977] Etapa 4 - Síntesis de rc y rd. Los compuestos rc y rd se prepararon siguiendo el procedimiento general en la etapa 4 del ejemplo 318, sustituyendo el compuesto qp por el compuesto rb: LC-MS m/z = 266 y 313 (M+H), respectivamente.

Ejemplo 322

[0978]



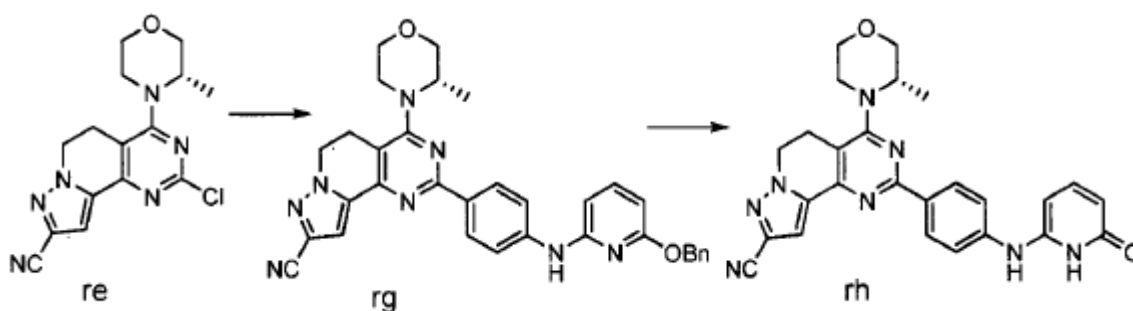
[0979] Síntesis del compuesto rf:

[0980] Etapa 1 - Síntesis de re: El compuesto re se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 286, sustituyendo el 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo por el compuesto rc: LCMS m/z = 331 (M+H).

[0981] Etapa 2 - Síntesis de rf: El compuesto rf se sintetizó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo la 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por el compuesto re: LC-MS m/z = 459 (M+H).

Ejemplo 323

[0982]



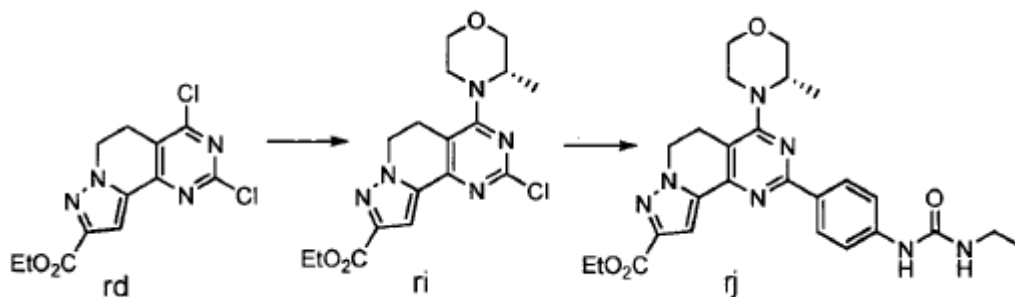
[0983] Síntesis del compuesto rh:

[0984] Etapa 1 - Síntesis de rg: El compuesto rg se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 320, sustituyendo el compuesto qu por el compuesto re: LC-MS m/z = 571 (M+H).

[0985] Etapa 2 - Síntesis de rh: El compuesto rh se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 320, sustituyendo el compuesto qw por el compuesto rg: LC-MS m/z = 481 (M+H).

Ejemplo 324

[0986]

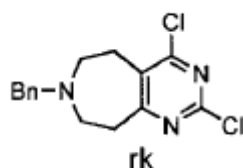


[0987] Etapa 1 - Síntesis de ri: El compuesto ri se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 1 del ejemplo 286, sustituyendo el 2,4-dicloro-8,9-dihidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-7(6H)-carboxilato de bencilo por el compuesto rd: LCMS m/z = 378 (M+H).

[0988] Etapa 2 - Síntesis de rj. El compuesto rj se sintetizó siguiendo el procedimiento general en la etapa 2 del ejemplo 285, sustituyendo la 4-(7-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-4-il)morfolina por el compuesto ri: LCMS m/z = 506 (M+H).

Ejemplo 325

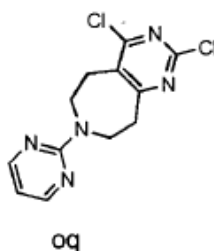
[0989]



[0990] Síntesis de 7-bencil-2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (rk): El compuesto rk se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 284 mediante la utilización de 1-bencilpiperidin-4-ona como material de partida en lugar de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (og): LC-MS m/z = 308 (M+H).

Ejemplo 326

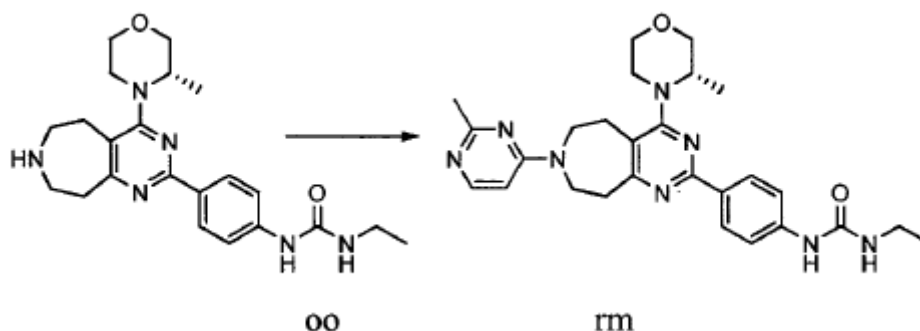
[0991]



[0992] Síntesis de 2,4-Dicloro-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepina (oq). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 284 mediante la utilización de 1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-ona como material de partida en lugar del 1-bencil-5-oxoazepano-4-carboxilato de etilo: LC-MS m/z = 296 (M+H).

Ejemplo 327

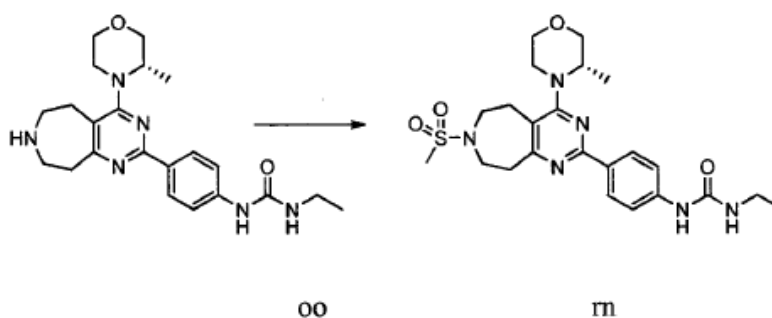
[0993]



[0994] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (rm): El compuesto rm se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 287, sustituyendo la 4-cloro-6-metilpirimidina por la 4-cloro-2-metilpirimidina: LC-MS m/z = 503 (M+H).

Ejemplo 328

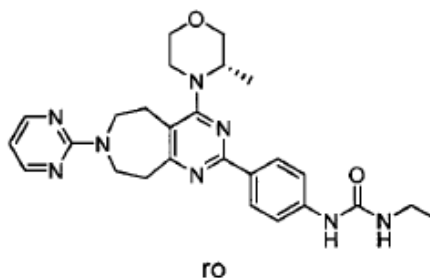
[0995]



[0996] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (m): A una solución en suspensión de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (oo) (99,9 mg, 0,243 mmol) en cloroformo (1,0 ml) y 1,4-dioxano (3,0 ml, 38 mmol), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,127 ml, 0,730 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,0226 ml, 0,292 mmol) a 0°C. Después de 1 min, se observó una solución clara y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de MeOH, se extrajeron los compuestos volátiles. El residuo crudo se purificó para proporcionar el producto deseado m (43,6 mg, 37% de rendimiento) como un polvo blanco: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.60 (m, 4H), 3.41 (m, 6H), 3.24 - 3.05 (m, 5H), 2.98 - 2.85 (m, 5H, que contiene un singlete a 2.90 ppm para 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 489 (M+H).

Ejemplo 329

[0997]

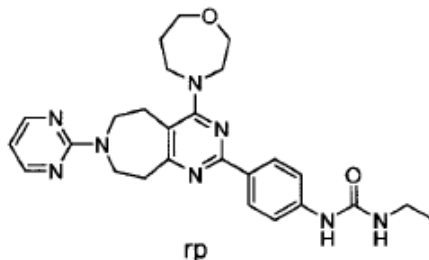


[0998] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea (rp): El compuesto rp se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 288, utilizando el

compuesto oq y sustituyendo morfolina por (S)-3-metilmorfolina: LC-MS $m/z = 489$ (M+H).

Ejemplo 330

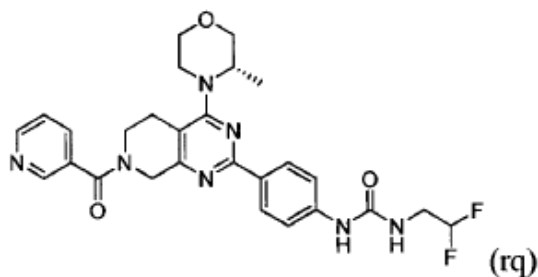
[0999]



[1000] Síntesis de 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-yl)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea (rp). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 288, utilizando el compuesto oq y sustituyendo morfolina por 1,4-oxazepano: LC-MS $m/z = 489$ (M+H).

Ejemplo 331

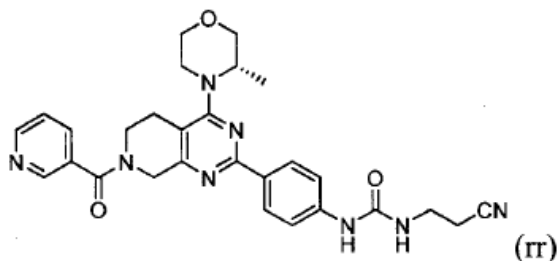
[1001]



[1002] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rq): El compuesto rq se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 290, sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por la 2,2-difluoroetilamina: LC-MS $m/z = 538$ (M+H).

Ejemplo 332

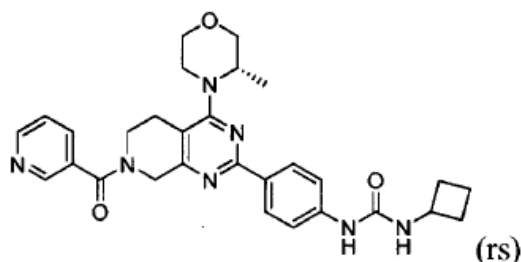
[1003]



[1004] Síntesis de (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rr): El compuesto rr se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 290, sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por la β-cianoetilamina: LC-MS $m/z = 527$ (M+H).

Ejemplo 333

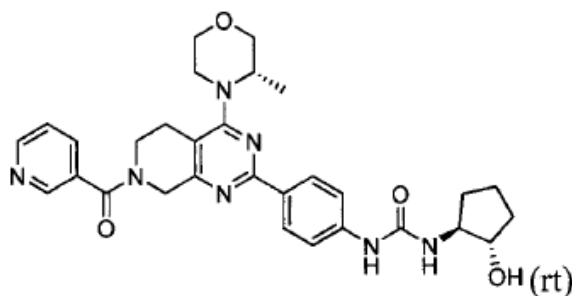
[1005]



[1006] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rs): El compuesto rs se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 290, sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por el aminociclobutano: LC-MS m/z = 528 (M+H).

Ejemplo 334

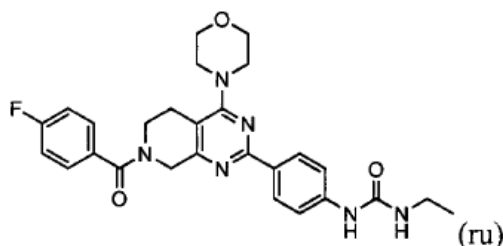
[1007]



[1008] Síntesis de 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rt): El compuesto rt se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 290, sustituyendo el clorhidrato de 2-fluoroetilamina por el clorhidrato de (1S,2S)-trans-2-aminociclopentanol: LC-MS m/z = 558 (M+H).

Ejemplo 335

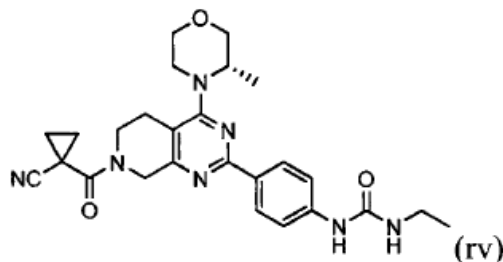
[1009]



[1010] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoyl)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ru): El compuesto ru se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 mediante la reacción de la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea con cloruro de ácido 4-fluorobenzoico: LC-MS m/z = 505 (M+H).

Ejemplo 336

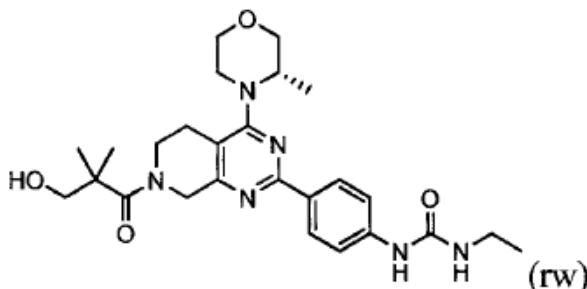
[1011]



[1012] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (rv): El compuesto rv se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 213, sustituyendo el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico por el ácido 1-ciano-1-ciclopropanocarboxílico: LC-MS m/z = 490 (M+H).

Ejemplo 337

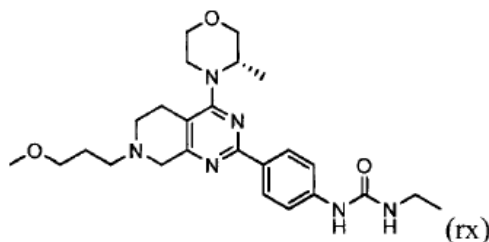
[1013]



[1014] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rw): El compuesto rw se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 213, sustituyendo el ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico por el ácido hidroxipiválico: LC-MS m/z = 497 (M+H).

Ejemplo 338

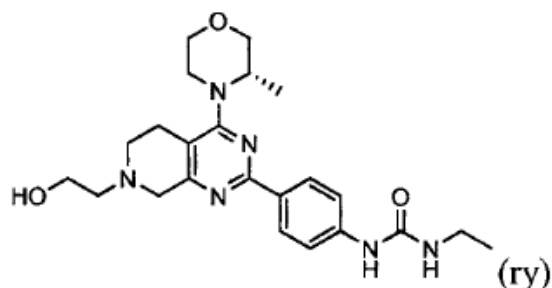
[1015]



[1016] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metoxipropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rx): El compuesto rx se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea y sustituyendo el 1-bromo-2-metoxietano por el 1-bromo-3-metoxipropano: LC-MS m/z = 469 (M+H).

Ejemplo 339

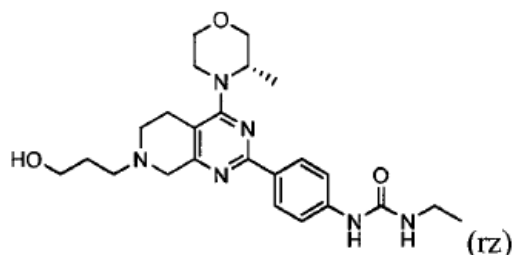
[1017]



[1018] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ry): A una suspensión de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (301 mg, 0,759 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml), N-metilpirrolidinona (0,44 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol) se añadió (2-Bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0,82 ml, 3,8 mmol), y la reacción se mantuvo a 50°C durante la noche. El LC-MS mostró que la reacción se completaba (pico deseado m/z = 555 (M+H)). La solución amarilla se evaporó hasta sequedad tanto como fuera posible, seguido de la dilución en cloruro de metileno (6,0 ml) y metanol (3,0 ml). A continuación, se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,7 ml), y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se extrajeron los disolventes y el residuo se purificó para producir el producto final ry (174,4 mg, 52% de rendimiento después de dos etapas) como un polvo blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.48 (m, 8H), 3.40 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 441 (M+H).

Ejemplo 340

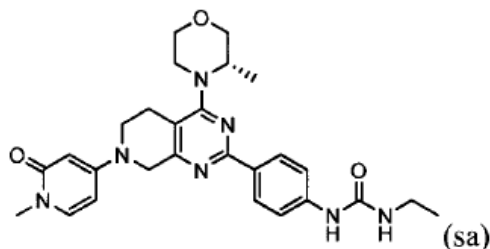
[1019]



[1020] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxiopropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (rz): El compuesto rz se preparó, en general, como se ha descrito en el ejemplo 339 utilizando (2-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano: LC-MS m/z = 455 (M+H).

Ejemplo 341

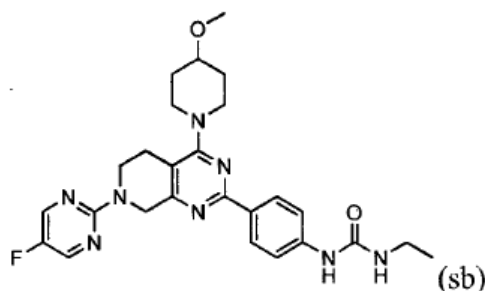
[1021]



[1022] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sa). El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 308, sustituyendo la 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea y sustituyendo la 1-metilpiridin-2(1H)-ona por la 4-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona: LC-MS m/z = 504 (M+H).

Ejemplo 342

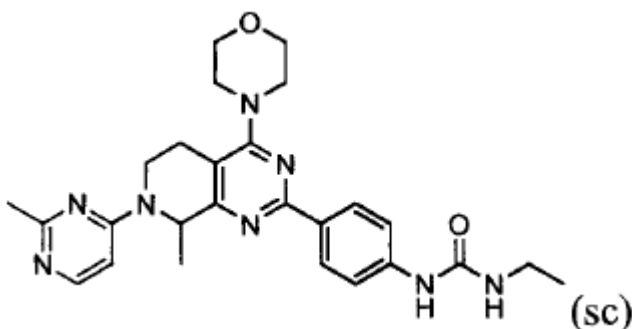
[1023]



[1024] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sb): El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 287, sustituyendo la (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea por la 1-etil-3-(4-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea y sustituyendo la 4-cloro-6-metilpirimidina por la 2-cloro-5-fluoropirimidina: LC-MS m/z = 507 (M+H).

Ejemplo 343

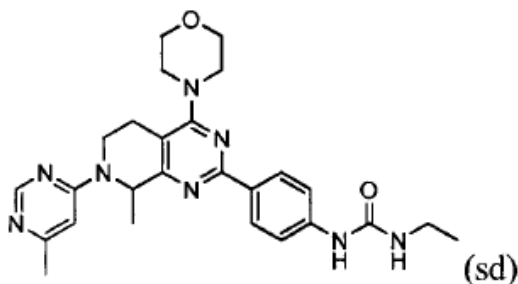
[1025]



[1026] Síntesis de 1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sc): El compuesto sc se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 4-cloro-2-metilpirimidina: LC-MS m/z = 489 (M+H).

Ejemplo 344

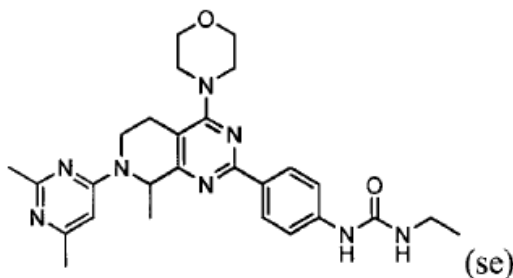
[1027]



[1028] Síntesis de 1-etil-3-(4-(8-metil-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sd): El compuesto sd se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 4-cloro-6-metilpirimidina: LC-MS m/z = 489 (M+H).

Ejemplo 345

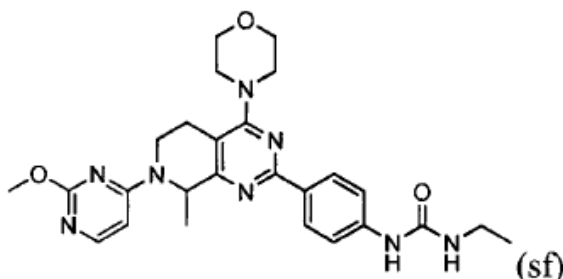
[1029]



[1030] Síntesis de 1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (se): El compuesto se se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina: LC-MS m/z = 503 (M+H).

Ejemplo 346

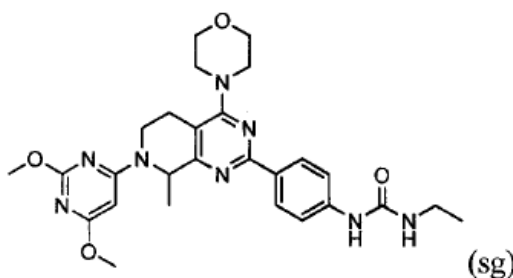
[1031]



[1032] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sf): El compuesto sf se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 4-cloro-2-metoxipirimidina: LC-MS m/z = 505 (M+H).

Ejemplo 347

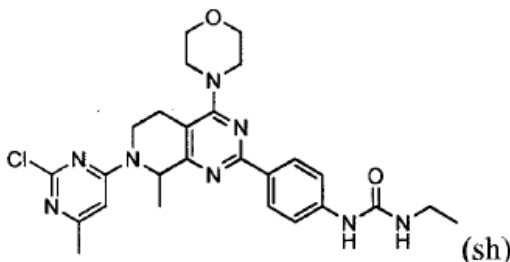
[1033]



[1034] Síntesis de 1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sg): El compuesto sg se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina: LC-MS m/z = 535 (M+H).

Ejemplo 348

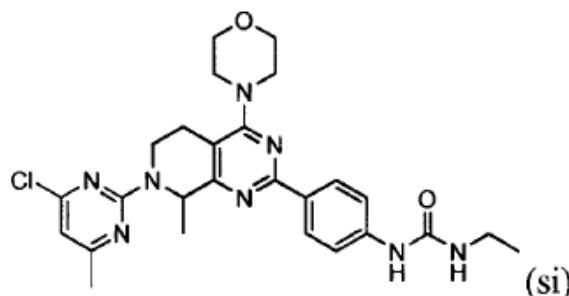
[1035]



[1036] Síntesis de 1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sh): El compuesto sh se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina: LC-MS m/z = 523 (M+H).

Ejemplo 349

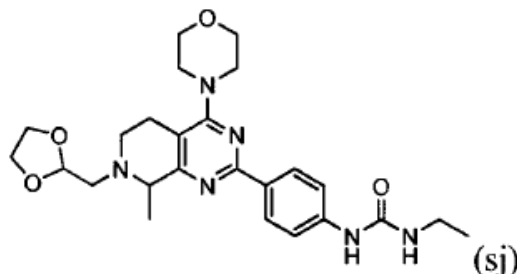
[1037]



[1038] Síntesis de 1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (si): El compuesto si se preparó siguiendo el procedimiento general en la etapa 3 del ejemplo 314, sustituyendo la 2-cloropirimidina por la 2,4-dicloro-6-metilpirimidina: LC-MS m/z = 523 (M+H).

Ejemplo 350

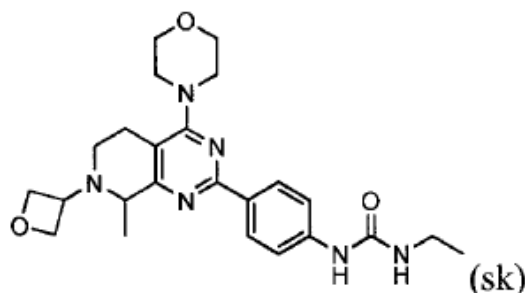
[1039]



[1040] Síntesis de 1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sj): El compuesto sj se preparó siguiendo el procedimiento general en el ejemplo 296, sustituyendo la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea por la sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea y sustituyendo el 1-bromo-2-metoxietano por el 2-(bromometil)-1,3-dioxolano. Para esta reacción, también se añadió una cantidad catalítica de yoduro de sodio: LC-MS m/z = 483 (M+H).

Ejemplo 351

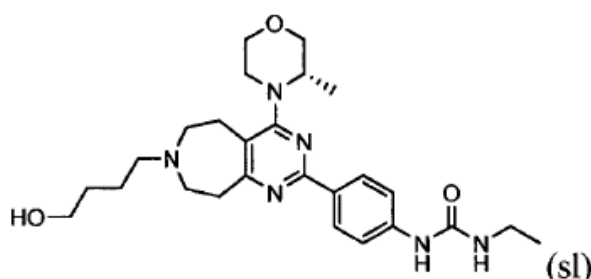
[1041]



[1042] Síntesis de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sk): Se mezclaron 3-oxetanono (0,38 ml, 5,2 mmol) y sal de clorhidrato de 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (451 mg, 1,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,73 ml, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora y a 80°C durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,71 g, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con NaHCO₃ y agua, que se extrajo mediante CHCl₃. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (pH final - 9), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó para producir el producto deseado sk (269 mg, 57% de rendimiento) como un polvo blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.04 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 5H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS m/z = 453 (M+H).

Ejemplo 352

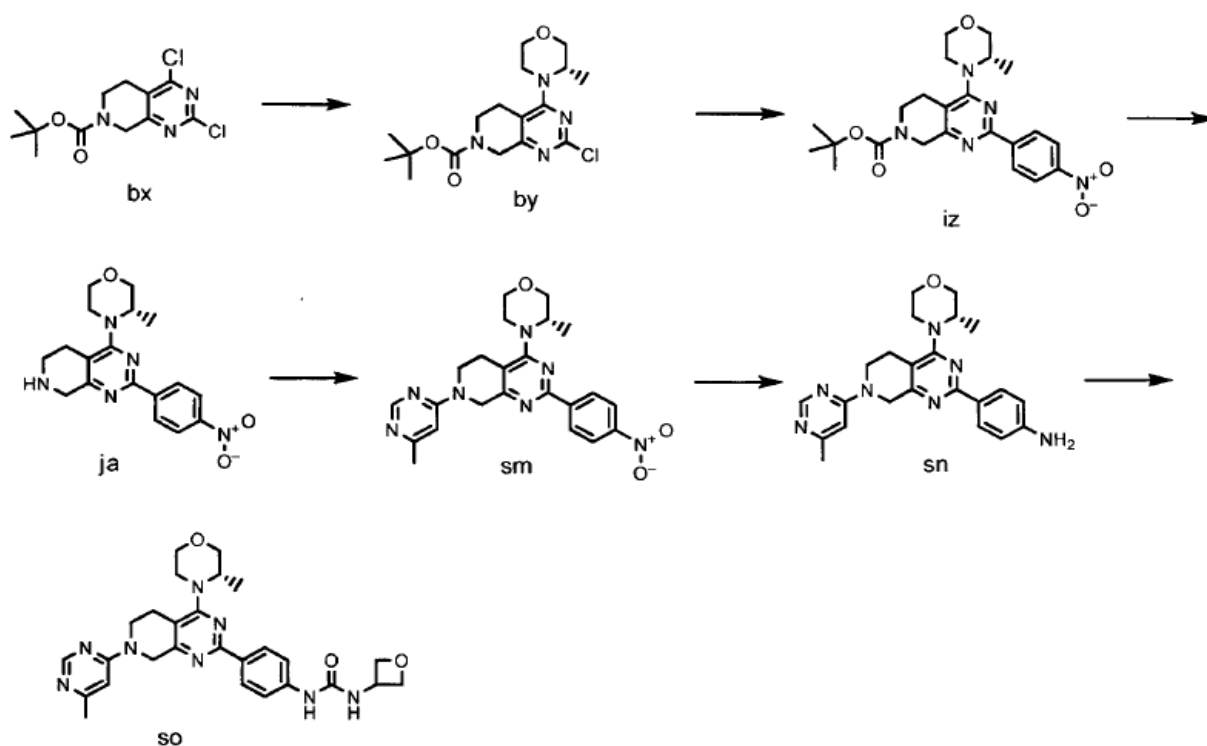
[1043]



[1044] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxibutil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (sl): Durante la síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea (Etapa 3 del ejemplo 286), se obtuvo el compuesto del título sl (un polvo blanco) como un subproducto debido a la oxidación de THF durante el almacenamiento a largo plazo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.89-3.55 (m, 6H), 3.39-3.15 (m, 5H), 2.98-2.52 (m, 7H), 1.74 (m, 8H), 1.33 - 1.02 (m, 6H); LC-MS m/z = 483 (M+H).

Ejemplo 353

[1045]



[1046] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea (so):

[1047] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (by): El compuesto by se preparó, en general, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 del ejemplo 1, y se utilizó la (S)-3-metil morfolina en lugar de morfolina. Se aisló el 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6 dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo con un rendimiento del 86% después de cromatografía flash. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (d, J = 19.2, 1H), 4.42 (d, J = 19.2, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.92 (d, J = 22, 1H), 3.79-3.54 (m, 5H), 3.53-3.34 (m, 2H), 2.59 (bt, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.8, 3H). LC/MS-m/z +369,3 (M+H) $^+$.

[1048] Etapa 2 - Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (iz): El compuesto iz se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que se utilizó éster pinacólico del ácido 4-nitrofenilborónico en lugar del éster pinacólico del ácido (4-etilureido)fenilborónico en la etapa 2. El compuesto iz se aisló en un rendimiento del 86% después de purificación mediante cromatografía flash (eluato de gradiente 20-50% EA/heptano). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, J = 8.9, 2H), 8.26 (d, J = 8.9, 2H), 4.63 (dd, J = 55.9, 18.8, 2H), 4.07 (bs, 1H), 3.92 (d, J = 8.4, 1H), 3.86-3.37 (m, 7H), 2.71 (bt, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.35 (d, J = 6.8, 3H). LC/MS-m/z +456.1 (M+H) $^+$.

[1049] Etapa 3 - Síntesis de (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (ja): El compuesto ja se preparó tal como se ha descrito en el ejemplo 1 con las modificaciones de que la desprotección con TFA se realizó a 0° y se calentó hasta temperatura ambiente. La purificación se modificó de la descrita en el ejemplo 1 de la siguiente manera – Después de extraer los componentes volátiles en el evaporador rotatorio, el aceite resultante se lavó con Et_2O que produjo un precipitado amarillo pálido. El precipitado se filtró, se secó bajo vacío, se transfirió hasta un matraz erlenmeyer de 500 ml, y se disolvió en ~ 200 ml de acetato de etilo. La solución de EtOAc se trató con ~ 100 ml de solución saturada de NaHCO_3 y la solución bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos y a continuación se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron y la capa de solución saturada de NaHCO_3 se extrajo dos veces con EtOAc adicional. Se combinaron las capas de EtOAc, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio para producir una espuma amarilla/naranja (ja). 97% de rendimiento (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, J = 8.7, 2H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (q aparente, J = 8.7, 2H), 3.96 (d, J = 11.1, 1H), 3.81 (d, J = 11.1, 1H), 3.72 (dt, J = 18.4, 6.2 2H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.66 (bt, 3H), 1.36 (d, J = 6.8, 3H). LC/MS-m/z +356,1 (M+H) $^+$.

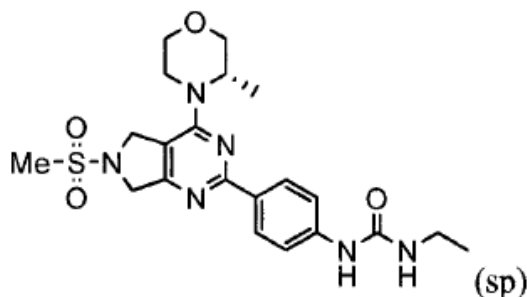
[1050] Etapa 4 - Síntesis de (S)-3-metil-4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (sm): El compuesto sm se preparó, en general, como en el ejemplo 2, excepto que se mezcló (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv) en DMF (5,0 ml) con 4-cloro-6-metilpirimidina (1,2 equiv), carbonato de sodio (3,24 equiv) y se calentó hasta 80° durante 8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se formó una masa sólida que se lavó con H_2O , se recogió por filtración y se secó al vacío. Los sólidos se transfirieron a un matraz Erlenmeyer de 125 ml, se disolvieron en acetato de etilo (~ 75 ml), se transfirieron a un embudo separador de 125 ml, se lavaron una vez con agua, una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir un polvo amarillo claro que se secó adicionalmente bajo vacío. El material crudo sm se utilizó en la próxima reacción. LC/MS-m/z +448,4 (M+H) $^+$.

[1051] Etapa 5 - Síntesis de (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (sn): El compuesto sn se preparó mediante la suspensión de (S)-3-metil-4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (130 mg, 0,29 mmol) en etanol (0,35 ml)/agua (0,79 ml) y el tratamiento con cloruro de amonio (62 mg, 4,0 equiv) y polvo de hierro (malla de -325, 81 mg, 5,0 equiv). El matraz de base redonda 14/20 estaba equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite a 80°C precalentado. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó. La emulsión oscura se agitó vigorosamente a 80°C durante 1 hora y 15 min, momento en que se extrajo una alícuota y se analizó mediante LCMS para indicar la conversión completa del material de partida en el producto sn. La mezcla de reacción se concentró para extraer el etanol, se diluyó con diclorometano y una pequeña cantidad de metanol, se sonicó durante ~ 5 minutos y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se enjuagó con diclorometano y una pequeña cantidad de metanol. El filtrado se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se transfirió a un embudo de separación y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (2 veces) con acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (sulfato de magnesio), y se filtraron a través de una almohadilla de Celite. Se extrajeron los disolventes en un evaporador rotatorio, el residuo crudo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se colocó bajo vacío elevado dando lugar a la formación de un sólido que se secó adicionalmente bajo vacío elevado. Se obtuvieron 120 mg de producto crudo sn (100%) y se utilizaron sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.64 (dt, J = 29.9, 22.3, 2H), 4.26-3.39 (m, 11H), 2.72 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8, 3H). LC/MS-m/z +418,5 (M+H) $^+$.

[1052] Etapa 6 - Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea (so): El compuesto so se preparó mediante la disolución del intermedio de anilina (59 mg, 0,14 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,0 ml, 0,05 M), el tratamiento con trietilamina (69 μ L, 3,5 equiv), el enfriamiento hasta 0°C y la adición de trifosgeno (42 mg, 1,0 equiv) de una vez. La mezcla de reacción se volvió de naranja a un color rojizo oscuro tras la adición de trifosgeno. Después de 5 min a 0°C, el matraz se equipó con un condensador de reflujo, se colocó en un baño de aceite precalentado a 70°C, se agitó a 70°C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se colocó 3-oxetanamina HCl (93 mg, 4,7 equiv) en un vial de centelleo de 20 ml y se convirtió a su base libre mediante el tratamiento con DMF (0,5 ml), DIPEA (0,2 ml) y sonicando durante ~ 5 min. La solución de DMF/DIPEA/oxetano se extrajo en una pipeta pasteur, se añadió de golpe a la mezcla de reacción de color rojo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. El LCMS indicó que se había formado oxetano urea. La mezcla de reacción se diluyó con ~ 50 ml de acetato de etilo, se transfirió a un embudo separador de 125 ml y se lavó con agua (se formó una emulsión). Las capas se separaron lentamente y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se filtraron a través de un embudo de filtro fritado 30F de 30 ml para extraer parte de los sólidos insolubles rojizos y se concentraron a sequedad. La purificación mediante HPLC RP produjo 5,4 mg de compuesto so (100% de pureza, absorción ultravioleta a 254 nm). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97(d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H) 4.92- 4.57 (m, 5H), 4.45(t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.23-3.83(m, 3H), 3.84-3.51(m, 5H), 3.43 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.70 (bt, 2H), 2.33(s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8, 3H). LC/MS-m/z +517.3(M+H) $^+$.

Ejemplo 354

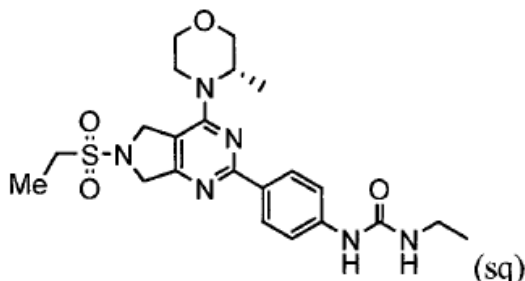
[1053]



[1054] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonyl)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sp): El compuesto del título sp se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de metanosulfonyl en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 461 (M+H) $^+$.

Ejemplo 355

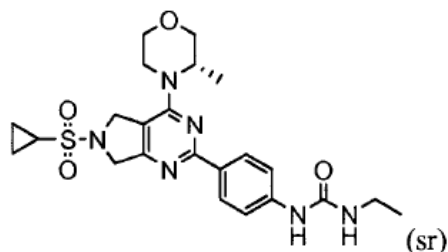
[1055]



[1056] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-(etilsulfonyl)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (sq): El compuesto del título sq se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de etanosulfonyl en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 356

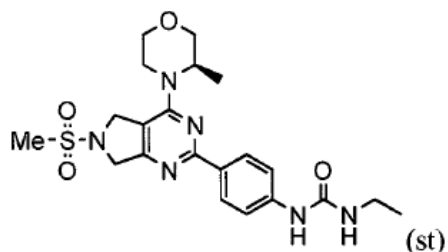
[1057]



[1058] Síntesis de (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sr): El compuesto del título sr se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de ciclopropanosulfonilo en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 357

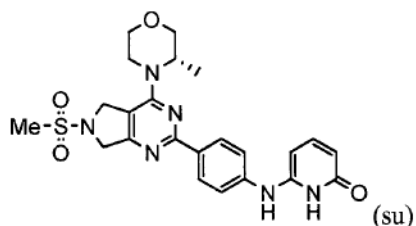
[1059]



[1060] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (st): El compuesto del título st se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, sustituyendo la morfolina por la (R)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de metanosulfonilo en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 358

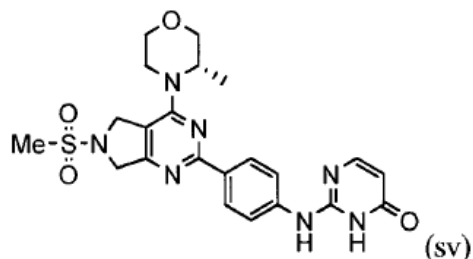
[1061]



[1062] Síntesis de (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (su): El compuesto del título su se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 2, etapas 1 y 2 del ejemplo 27, y las etapas 1 y 2 del ejemplo 212 mediante la sustitución de la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de metanosulfonilo en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

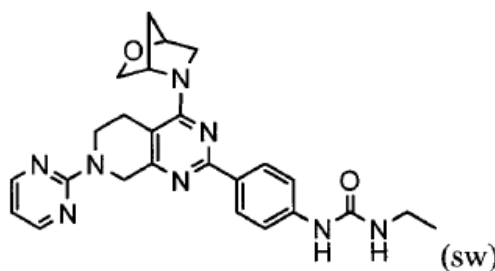
[1063]



[1064] Síntesis de (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonyl)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (sv): El compuesto del título sv se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1, 2, etapas 1 y 2 del ejemplo 27, y las etapas 1 y 2 del ejemplo 212 mediante la sustitución la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de metanosulfonyl en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 484 (M+H)^+$.

Ejemplo 360

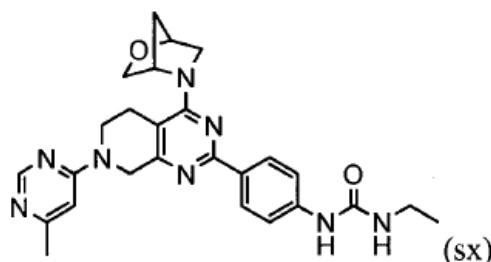
[1065]



[1066] Síntesis de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sw): El compuesto del título sw se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el cloruro de (1S,4S)-2-oxa-5-azoniabicyclo[2.2.1]heptano en el ejemplo 1: LC-MS: $m/z = + 473 (M+H)^+$.

Ejemplo 361

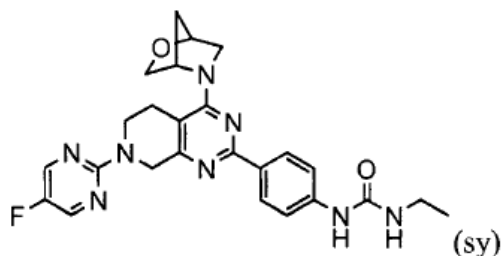
[1067]



[1068] Síntesis de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sx): El compuesto del título sx se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el cloruro de (1S,4S)-2-oxa-5-azoniabicyclo[2.2.1]heptano en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por la 4-cloro-6-metilpirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 487 (M+H)^+$.

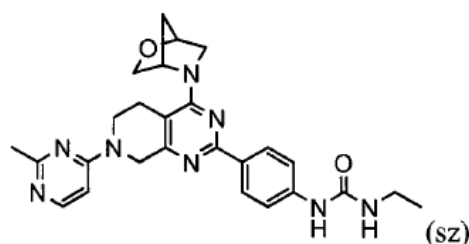
Ejemplo 362

[1069]



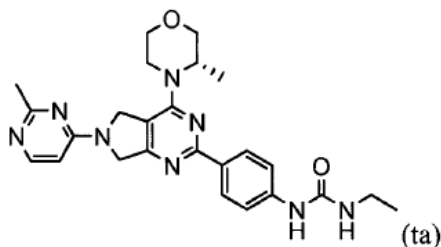
[1070] Síntesis de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sy): El compuesto del título sy se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el cloruro de (1S,4S)-2-oxa-5-azoniabicyclo[2.2.1]heptano en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por la 2-cloro-5-fluoropirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 363



[1072] Síntesis de 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (sz): El compuesto del título sz se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el cloruro de (1S,4S)-2-oxa-5-azoniabicyclo[2.2.1]heptano en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por la 4-cloro-2-metilpirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 487 (M+H)⁺.

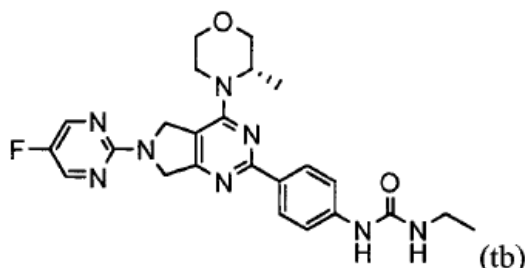
Ejemplo 364



[1074] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ta): El compuesto del título ta se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución de morfolina por (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por 4-cloro-2-metilpirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: m/z = + 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 365

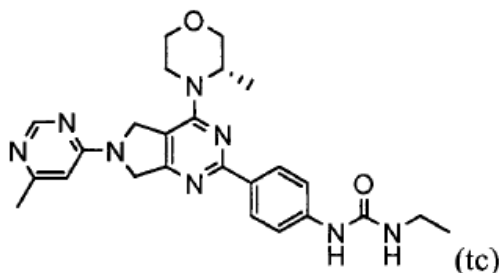
[1075]



[1076] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (tb): El compuesto del título tb se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución de la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por la 2-cloro-5-fluoropirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 479$ (M+H)⁺.

Ejemplo 366

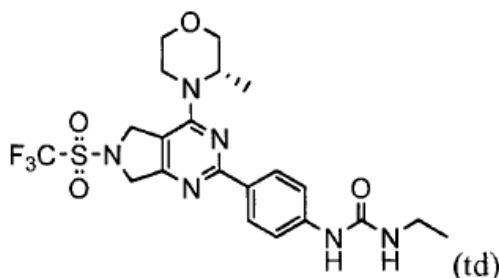
[1077]



[1078] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (tc): El compuesto del título tc se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución de la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por la 4-cloro-6-metilpirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 475$ (M+H)⁺.

Ejemplo 367

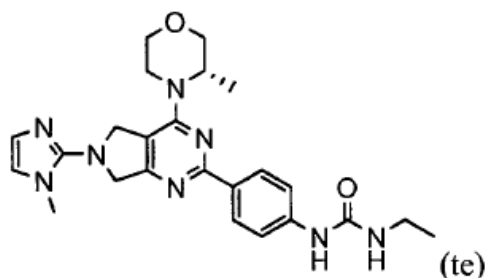
[1079]



[1080] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(trifluorometilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (td): El compuesto del título td se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución de la morfolina por (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y de la cloropirimidina por el cloruro de trifluorometanosulfonilo en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 515$ (M+H)⁺.

Ejemplo 368

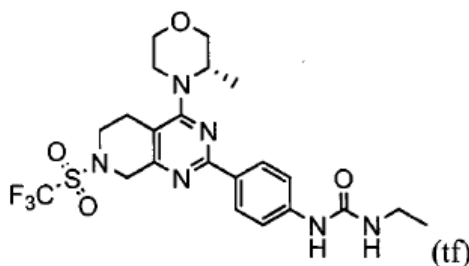
[1081]



[1082] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (te): El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1, etapas 1-5 del ejemplo 259, y etapas 1 y 2 del ejemplo 27, mediante la sustitución de morfolina por (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1, (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina por (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina en la etapa 1 del ejemplo 259, e isocianato de propilo por isocianato de etilo en la etapa 2 del ejemplo 27, y: LC-MS: $m/z = + 463 (M+H)^+$.

Ejemplo 369

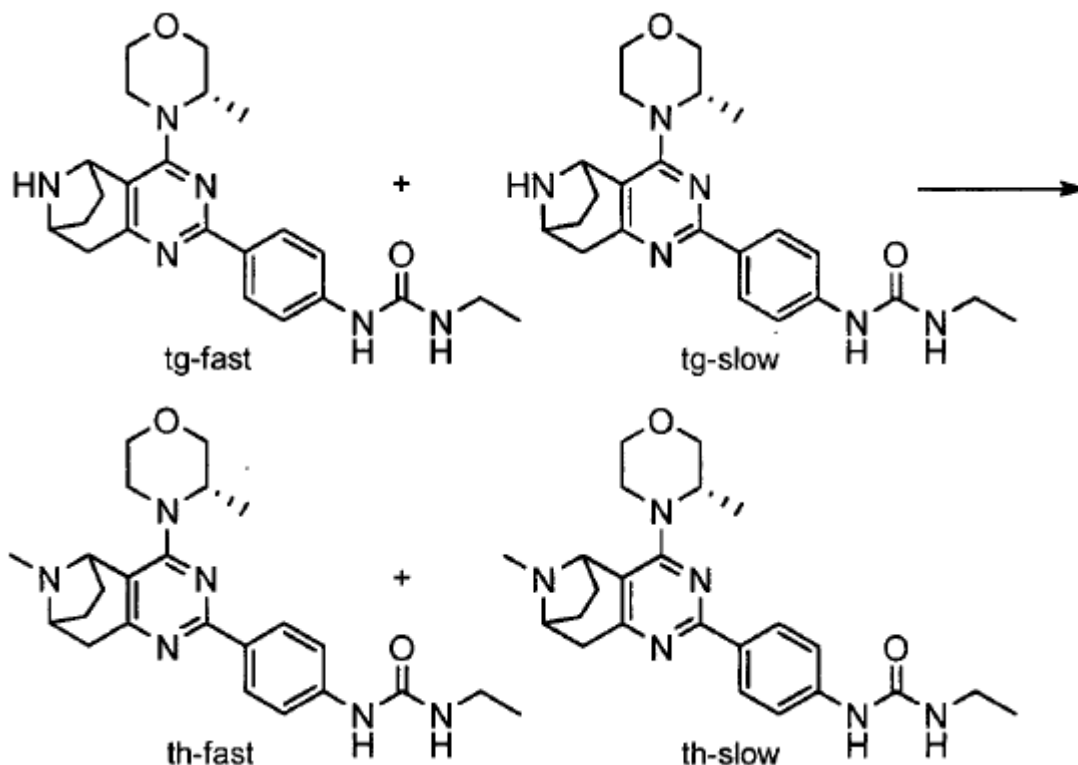
[1083]



[1084] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (tf): El compuesto del título tf se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por la (S)-3-metilmorfolina en el ejemplo 1 y la cloropirimidina por el cloruro de trifluorometanosulfonilo en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 529 (M+H)^+$.

Ejemplo 370

[1085]



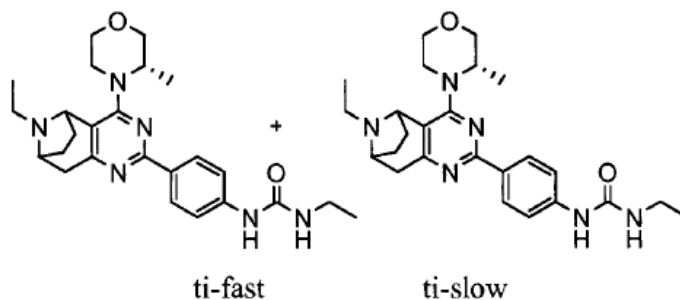
[1086] Etapa 1 - Síntesis de los compuestos tg-fast y tg-slow: Los compuestos tg-fast y tg-slow se prepararon mediante un procedimiento modificado descrito tal como se describe en J. Am. Chem. Soc., 2006, 128 (44), 14254-14255, y mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 208, utilizando 3-(N-(4-metoxibencil)-4-nitrobenzamido)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de alilo y (S)-3-metilmorfolin-4-carbonitrilo para producir el crudo de los intermedios del producto N-aliloxicarbonil etil urea (no mostrado) (400 mg, 0,90 mmol) que se disolvieron en THF (4,0 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol) y morfolina (4,0 ml, 40 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos a 0°C, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y una solución acuosa de HCl al 5% hasta que fuera ácida. Después de la separación, la fase acuosa se basifica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con CHCl₃ (4 veces). A continuación, el extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó y se separó mediante HPLC de fase inversa para producir los productos deseados puros tg-fast y tg-slow, cuya estereoquímica absoluta aún debe designarse: (tg-fast, isómero de elución más rápida): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 8.6, 2H), 7.34 (d, J = 8.6, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.46 (d, J = 5.8, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.39 (d, J = 13.3, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 18.1, 5.5, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.78 (dd, J = 15.3, 6.4, 1H), 1.17 (t, J = 7.5, 6H); LC-MS: m/z = + 423 (M+H)⁺; (tg-slow, isómero de elución más lenta): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 8.6, 2H), 7.34 (d, J = 8.6, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.34 (d, J = 5.8, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 11.3, 2.5, 1H), 3.45 (ddd, J = 13.6, 10.0, 3.5, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 18.4, 4.9, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.01 (t, J = 9.1, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.6, 3H), 1.17 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 423 (M+H)⁺.

[1087] Etapa 2 - Síntesis de los compuestos th-fast y th-slow: A la mezcla diastereomérica de aminas secundarias tg-fast y tg-slow disueltas en CH₃CN (7,96 ml), se añadió cianoborohidruro de sodio (151 mg, 2,41 mmol) y después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió formaldehído acuoso (0,30 ml, 4,0 mmol, 37% p/p). La mezcla se agitó vigorosamente durante 6 h, se detuvo con ácido acético glacial (0,40 ml), se concentró, se lavó con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (3 veces). A continuación, el extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó y se separó mediante HPLC de fase inversa para producir los productos deseados puros (af + ag), cuya estereoquímica absoluta aún debe designarse: (th-fast, isómero de elución más rápida): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 6.15 (t, J = 5.7, 1H), 3.97 (d, J = 6.5, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 4H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.16 - 3.00 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 11.9, 5.9, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.84 (t, J = 10.8, 1H), 1.62 (d, J = 12.8, 1H), 1.36 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H); LC-MS: m/z = + 437 (M+H)⁺; (th-slow, isómero de elución más lenta): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.34 (s, 4H),

3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.33 (td, J = 11.9, 5.8, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 6H); LC-MS: m/z = + 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 371

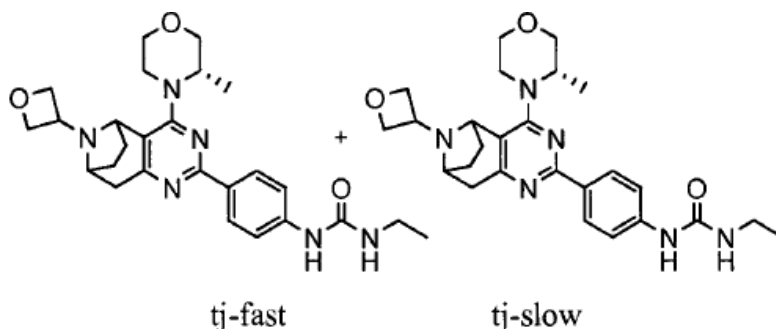
[1088]



[1089] Síntesis de los compuestos ti-fast y ti-slow: Los compuestos ti-fast y ti-slow se prepararon mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 370, mediante la sustitución de formaldehído por acetaldehído en la etapa 2: LC-MS: m/z = + 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

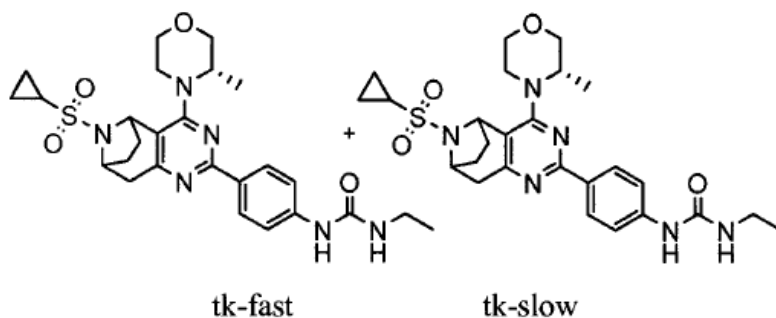
[1090]



[1091] Síntesis de los compuestos tj-fast y tj-slow: Los compuestos tj-fast y tj-slow se prepararon mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 370, mediante la sustitución de formaldehído por oxetan-3-ona en la etapa 2: LC-MS: m/z = + 479 (M+H)⁺.

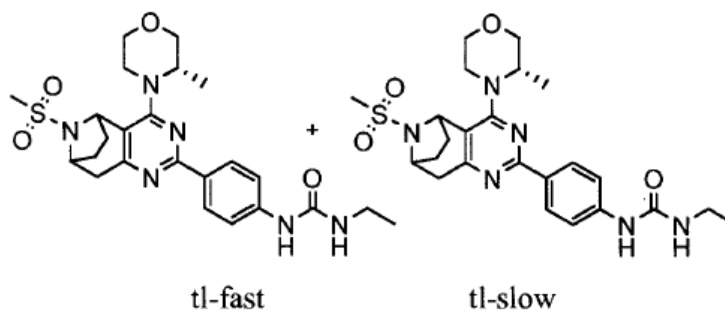
Ejemplo 373

[1092]



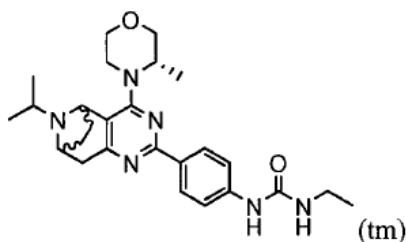
[1093] Síntesis de los compuestos tk-fast y tk-slow: Los compuestos tk-fast y tk-slow se prepararon mediante los procedimientos descritos en la etapa 1 del ejemplo 370, y tal como se ha descrito en el ejemplo 2 mediante la sustitución de la cloropirimidina por el cloruro de ciclopropanosulfonilo: LC-MS: m/z = + 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 374

[1094]

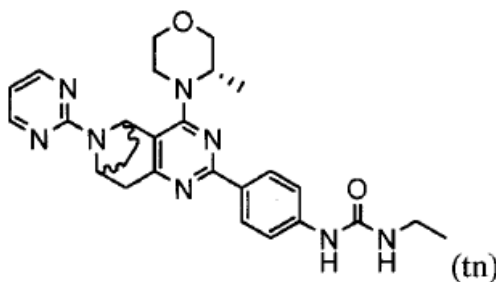
[1095] Síntesis de los compuestos tl-fast y tl-slow: Los compuestos tl-fast y tl-slow se prepararon mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 370, y tal como se ha descrito en el ejemplo 2 mediante la sustitución de la cloropirimidina por el cloruro de metanosulfonilo: LC-MS: $m/z = + 501 (M+H)^+$.

Ejemplo 375

[1096]

[1097] Síntesis del compuesto tm: El compuesto tm se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 370, y tal como se ha descrito en el ejemplo 2 mediante la sustitución de la cloropirimidina por el 2-yodopropano en el ejemplo 2. El producto final se aisló como una mezcla 1:1 de diastereómeros: LC-MS: $m/z = + 465 (M+H)^+$.

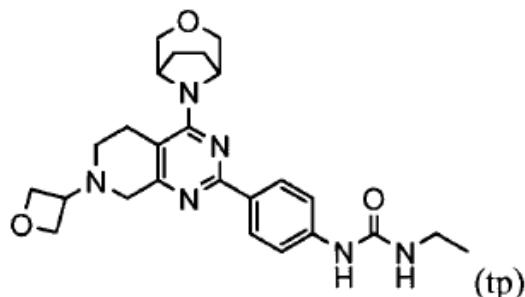
Ejemplo 376

[1098]

[1099] Síntesis del compuesto tn: El compuesto tn se preparó mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 370, y en el ejemplo 2. El producto final se aisló como una mezcla 1:1 de diastereómeros: LC-MS: $m/z = + 501 (M+H)^+$.

Ejemplo 377

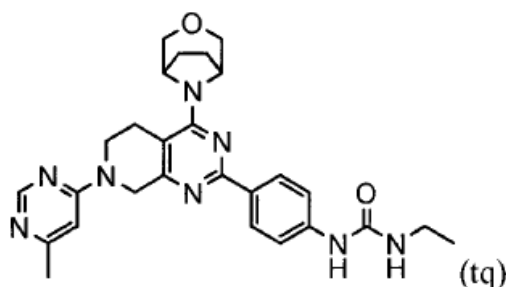
[1100]



[1101] Síntesis de 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(oxetan-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)fenil)-3-etilurea (tp): El compuesto del título (tp) se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en el ejemplo 1 y el formaldehído por la oxetan-3-ona en la etapa 2 del ejemplo 370: LC-MS: $m/z = + 465$ (M+H)⁺.

Ejemplo 378

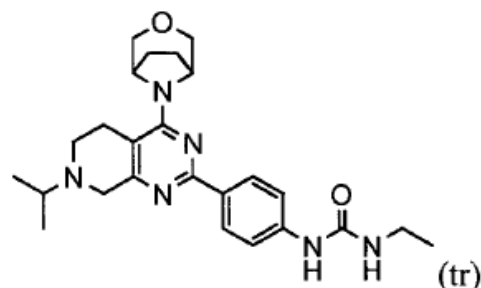
[1102]



[1103] Síntesis de 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-(6-metilpirimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)fenil)-3-etilurea (tq): El compuesto tq se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución del 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en el ejemplo 1 y mediante la sustitución de cloropirimidina por la 4-cloro-6-metilpirimidina en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 501$ (M+H)⁺.

Ejemplo 379

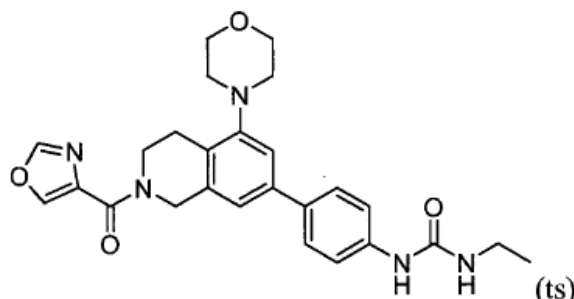
[1104]



[1105] Síntesis de 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)fenil)-3-etilurea (tr): El compuesto del título tr se preparó mediante los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2, mediante la sustitución 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo por el 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo y la morfolina por el clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano en el ejemplo 1 y mediante la sustitución de la cloropirimidina por el 2-yodopropano en el ejemplo 2: LC-MS: $m/z = + 451$ (M+H)⁺.

Ejemplo 380

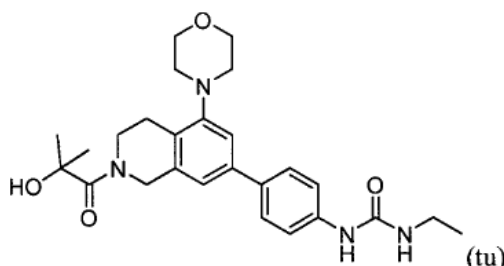
[1106]



[1107] Síntesis de 1-etil-3-(4-(5-morfolino-2-(oxazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)urea (ts): Al ácido oxazol-4-carboxílico (0,0106 g, 0,0000937 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,460 ml, 0,00594 mol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0125 g, 0,0000925 mol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0184 g, 0,0000960 mol), a continuación seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0286 ml, 0,000164 mol) y, a continuación, seguido de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0242 g, 0,0000633 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución de la reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J = 14.3, 2H), 8.59 (d, J = 1.0, 1H), 8.20 (t, J = 9.1, 2H), 7.49 (d, J = 7.4, 2H), 6.22 (t, J = 5.5, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73 (d, J = 4.3, 4H), 3.49 (d, J = 4.3, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.77 (d, J = 26.3, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +478,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 381

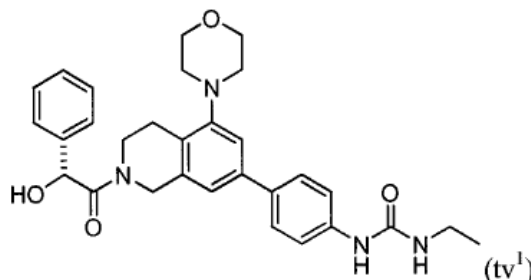
[1108]



[1109] 1-etil-3-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)urea (tu): Se combinaron ácido 2-hidroxiisobutírico (0,0388 g, 0,000373 mol), 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,100 g, 0,000261 mol) 1-hidroxibenzotriazol (0,0513 g, 0,000380 mol) y N,N-dimetilformamida (1,80 ml, 0,0232 mol), se agitó durante 5 minutos, y a continuación se añadió a la mezcla clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0727 g, 0,000379 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,1140 ml, 0,0006545 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.70 (d, J = 32.5, 5H), 3.48 (d, J = 4.1, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.70 (d, J = 24.2, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 3H). LC/MS-m/z +469,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 382

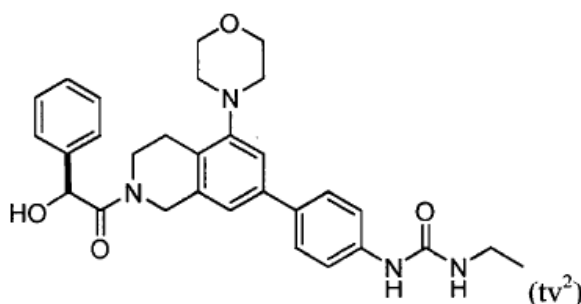
[1110]



[1111] (R)-1-etil-3-(4-(2-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)urea (tv): Se combinaron ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético (0,0137 g, 0,0000900 mol), 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0251 g, 0,0000656 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0133 g, 0,0000984 mol) y N,N-dimetilformamida (0,46 ml, 0,0059 mol), se agitó durante 5 minutos, y a esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0177 g, 0,0000923 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0286 ml, 0,000164 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró y purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 15.3, 8.7, 2H), 7.51 - 7.24 (m, 7H), 6.19 (t, J = 5.5, 1H), 5.83 (d, J = 27.0, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.77 - 4.34 (m, 2H), 3.69 (t, J = 11.3, 4H), 3.65 - 3.39 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 17.9, 9.1, 1H), 1.05 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 383

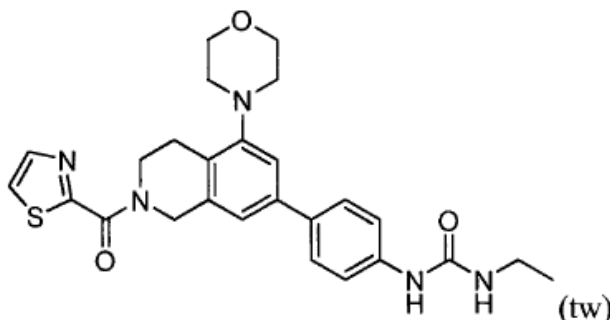
[1112]



[1113] (S)-1-etil-3-(4-(2-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)urea (tv2): Se combinaron ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético (0,0143 g, 0,0000940 mol), 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0252 g, 0,0000659 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0127 g, 0,0000940 mol) y N,N-dimetilformamida (0,46 ml, 0,0059 mol), y se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0175 g, 0,0000915 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0286 ml, 0,000164 mol) y la solución resultante se agitó durante la noche. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 15.3, 8.7, 2H), 7.51 - 7.23 (m, 7H), 6.19 (t, J = 5.6, 1H), 5.83 (d, J = 30.5, 1H), 5.53 (d, J = 8.0, 1H), 4.78 - 4.33 (m, 2H), 3.71 (d, J = 3.7, 4H), 3.65 - 3.41 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 18.0, 9.0, 1H), 1.05 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 384

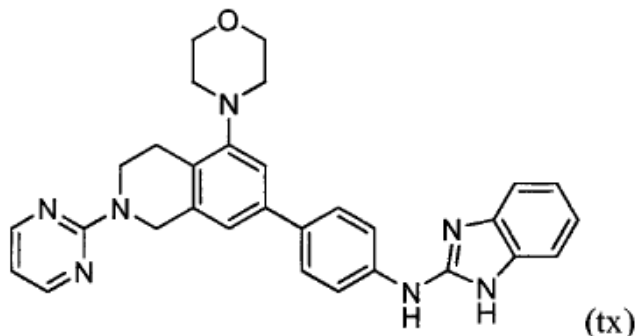
[1114]



[1115] Síntesis de 1-etil-3-(4-(5-morfolino-2-(tiazol-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)urea (tw): A 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,101 g, 0,000264 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,80 ml, 0,0232 mol) se añadió piridina anhidra (0,111 ml, 0,00137 mol), seguido de cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (0,0818 g, 0,000554 mol). La solución de reacción se agitó durante la noche. La muestra se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano) y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.20 (t, J = 8.5, 2H), 8.11 (q, J = 2.9, 2H), 7.49 (dd, J = 8.7, 4.7, 2H), 6.19 (d, J = 2.9, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (d, J = 4.9, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 3.49 (d, J = 4.1, 4H), 3.12 (p, J = 6.6, 2H), 2.82 (d, J = 23.8, 2H), 1.06 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +494,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 385

[1116]



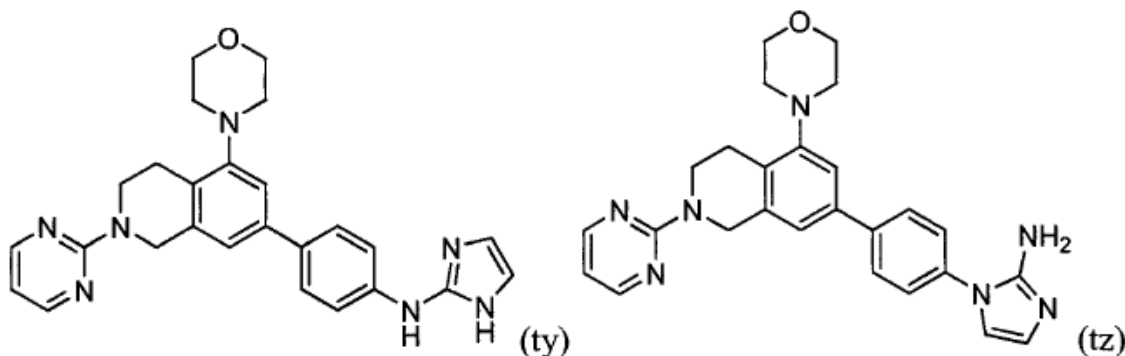
[1117] Síntesis de N-(4-(5-morfolino-2-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (tx):

[1118] Etapa 1 -Síntesis de 1-(2-aminofenil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea: A 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,099 g, 0,00025 mol) en cloroformo (0,940 ml, 0,0117 mol) se añadió un volumen igual de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se añadió dicloruro carbonotioico (0,030 ml, 0,00039 mol) en cloroformo (0,240 ml, 0,00300 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se dejaron separar las capas. La capa con cloroformo se lavó dos veces con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. A esta mezcla en crudo se añadió cloruro de metileno anhidro (5,00 ml, 0,0780 mol), seguido de 1,2-bencenodiamina (0,0275 g, 0,000254 mol). La muestra se agitó durante 30 minutos, pero no se formó producto. A la mezcla de reacción se añadió metanol anhidro (5,00 ml, 0,123 mol) y la solución resultante se agitó durante la noche produciendo el producto tal como se observa mediante los picos de masas con LC-MS. La mezcla de reacción en crudo se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-5% MeOH en diclorometano, y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.28 (d, J = 8.7, 2H), 7.69 (d, J = 8.6, 2H), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.3, 1H), 6.97 (t, J = 7.4, 1H), 6.75 (d, J = 8.0, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.57 (t, J = 7.5, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.3, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.54 - 3.47 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.9, 2H). LC/MS-m/z +540,2 (M+H)⁺

[1119] Etapa 2 - Síntesis del compuesto tw: Se combinaron 1-(2-aminofenil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea (0,053 g, 0,000098 mol), óxido de mercurio (II) amarillo (0,0450 g, 0,000208 mol), octaazufre (0,0061 g, 0,000024 mol), y etanol (2,00 ml, 0,0342 mol), a continuación se calentó a 78°C durante 2 horas, a continuación se filtró a través de celite, y se concentró. Se añadieron una vez más a la muestra óxido de mercurio (II) (0,0658 g, 0,000304 mol), octaazufre (0,0111 g, 0,0000433 mol) y etanol (2,00 ml, 0,0342 mol), se calentó a 78°C durante 1 hora, se filtró a través de celite, se concentró para proporcionar el producto deseado, el cual se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.3, 2H), 8.32 (d, J = 8.2, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3, 2H), 7.35 (d, J = 21.2, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.76 (s, 2H). LC/MS-m/z +506,3 (M+H)⁺

Ejemplo 386

[1120]



[1121] Síntesis de N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1Himidazol-2-amina (ty); y 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina (tz):

[1122] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea: A 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0968 g, 0,000248 mol) en cloroformo (0,940 ml, 0,0117 mol) se añadió un volumen igual de solución saturada de NaHCO₃ y dicloruro carbonotioico (0,030 ml, 0,00039 mol) en cloroformo (0,240 ml, 0,00300 mol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos, a continuación se dejaron separar las capas. La capa con cloroformo se lavó dos veces con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Al residuo crudo se añadió metanol anhidro (3,00 ml, 0,0740 mol), seguido de 7,0 M de amoniaco en metanol (0,110 ml). La solución resultante se agitó durante 3 horas, seguido de la adición de más cloruro de metileno anhidro (3,00 ml, 0,0468 mol) y 7,0 M de amoniaco en metanol (0,110 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La siguiente mañana se añadió 7,0 M de amoniaco en metanol (0,110 ml) y se añadió cloruro de metileno anhidro (3,00 ml, 0,0468 mol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante 3 horas. La muestra se filtró al vacío y el sólido se lavó con diclorometano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.29 (d, J = 8.6, 2H), 7.58 (d, J = 8.6, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2, 2H), 3.73 (d, J = 4.3, 4H), 3.50 (d, J = 4.4, 4H), 2.77 (s, 2H). LC/MS-m/z +449/2 (M+H)⁺.

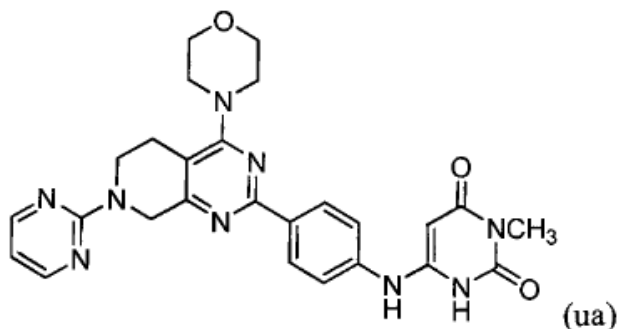
[1123] Etapa 2 - Síntesis de 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamidotioato de metilo: A 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea (0,0696 g, 0,000155 mol) en metanol anhidro (2,00 ml, 0,0494 mol) se añadió yoduro de metilo (0,01110 ml, 0,0001783 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió acetona (2,00 g, 0,0344 mol) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió más yoduro de metilo (0,01110 ml, 0,0001783 mol) y la solución de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 días, seguido de más adición de yoduro de metilo (0,330 ml, 0,00530 mol). La solución de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora más. La solución de reacción se concentró y se cromatografió en gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (t, J = 7.5, 2H), 8.37 (d, J = 4.7, 2H), 7.22 (d, J = 8.1, 2H), 6.55 (t, J = 4.7, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.06 (t, J = 5.3, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.55 - 3.50 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.1, 2H), 2.62 (s, 3H). LC/MS-m/z +463,3 (M+H)⁺.

[1124] Etapa 3 - Síntesis de los compuestos ty y tz:

[1125] A 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamidotioato de metilo (0,070 g, 0,00015 mol) en 1-propanol (5,00 ml, 0,0669 mol) se añadió 2,2-dietoxietanamina (0,0664 ml, 0,000454 mol), se calentó a 97°C durante 2 horas. En este momento, se añadió a la mezcla de reacción una porción adicional de 2,2-dietoxietanamina (0,0222 ml, 0,000152 mol) y se agitó durante 1 hora a 97°C. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción una porción adicional de 2,2-dietoxietanamina (0,0222 ml, 0,000152 mol) y se calentó a 97°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0°C y a continuación se añadió 10,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (2,00 ml), se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas, a continuación se vertió en hielo, y a la solución en hielo se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el pH fue aproximadamente 9. La solución acuosa se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo que se cromatografió a través de gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano), y adicionalmente se purificó mediante HPLC. 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina (tz) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, J = 6.7, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7, 2H), 6.93 (d, J = 1.5, 1H), 6.71 (t, J = 4.7, 1H), 6.59 (d, J = 1.5, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.1, 2H), 3.74 (d, J = 4.5, 4H), 3.52 (d, J = 4.4, 4H), 2.79 (s, 2H). LC/MS-m/z +456,2 (M+H)⁺; y N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina (ty) LC/MS-m/z +456,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 387

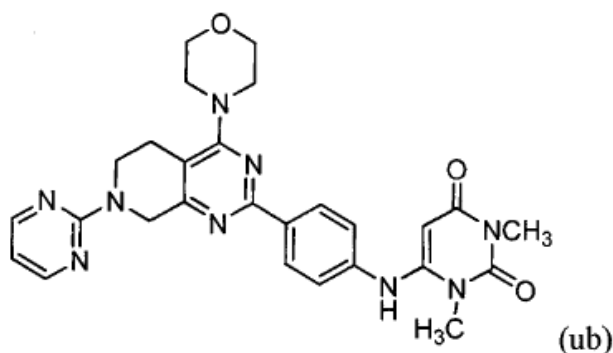
[1126]



[1127] Síntesis de 3-metil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (ua): Se combinaron 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0183 g, 0,0000470 mol), 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0080 g, 0,000050 mol) N,N-dietilanilina (0,0163 ml, 0,000103 mol) y ácido acético (0,0040 ml, 0,000070 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 190°C durante 30 minutos. El producto crudo se cromatografió a través de gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano) y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.34 (t, J = 6.8, 2H), 7.33 (d, J = 8.6, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.0, 2H), 3.73 (d, J = 4.4, 4H), 3.50 (d, J = 4.2, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (s, 2H). LC/MS-m/z +514,2 (M+H)⁺

Ejemplo 388

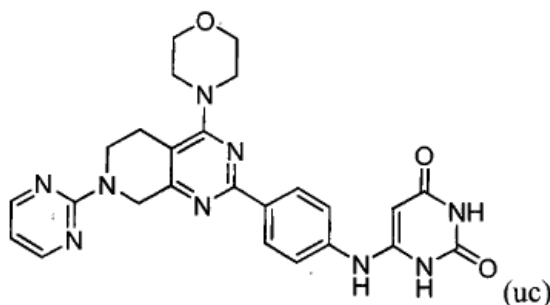
[1128]



[1129] Síntesis de 1,3-dimetil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (ub): Se combinaron 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0587 g, 0,000151 mol), 6-cloro-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0287 g, 0,000164 mol), N,N-dietilanilina (0,0480 ml, 0,000301 mol) y ácido acético (0,01200 ml, 0,0002110 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 190 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se cromatografió a través de gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano) y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.7, 2H), 8.38 (d, J = 8.6, 2H), 7.34 (d, J = 8.6, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.86 (d, J = 11.7, 3H), 4.00 (t, J = 5.1, 2H), 3.74 (d, J = 4.4, 4H), 3.51 (d, J = 4.2, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.77 (s, 2H). LC/MS-m/z +528,2 (M+H)⁺

Ejemplo 389

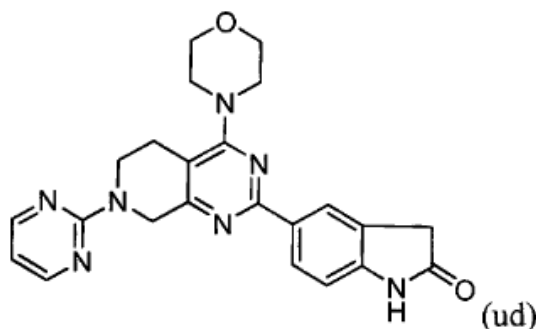
[1130]



[1131] Síntesis de 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (uc): Se combinaron 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0626 g, 0,000161 mol), 6-clorouracilo (0,0243 g, 0,000166 mol), N,N-dietilanilina (0,0512 ml, 0,000322 mol) y ácido acético (0,01280 ml, 0,0002251 mol), y la solución de reacción se calentó a 190°C durante 30 minutos. La solución de reacción se cromatografió a través de gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano). Las fracciones combinadas se concentraron y el material resultante se emulsionó en DMF, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.33 (d, J = 8.7, 2H), 7.32 (d, J = 8.6, 2H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.0, 2H), 3.73 (d, J = 4.3, 4H), 3.50 (d, J = 4.2, 4H), 2.77 (s, 2H). LC/MS-m/z +500.2 (M+H)⁺

Ejemplo 390

[1132]



[1133] Síntesis de 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)indolin-2-ona (ud):

[1134] Etapa 1 - Síntesis de 4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: Se combinaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (0,133 g, 0,000513 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0380 g, 0,0000329 mol), carbonato de sodio (0,073 g, 0,00069 mol) y acetato de potasio (0,094 g, 0,00096 mol), y la solución de reacción se purgó con nitrógeno tres veces. A la solución de reacción se añadió 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,000423 mol) en acetonitrilo anhidro (2,00 ml, 0,0383 mol), seguido de agua desoxigenada (1,20 ml, 0,0666 mol), y la mezcla resultante se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas Biotage y a continuación se calentó a 90°C durante la noche en un baño de aceite. La solución de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano). El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +452,2 (M+H)⁺

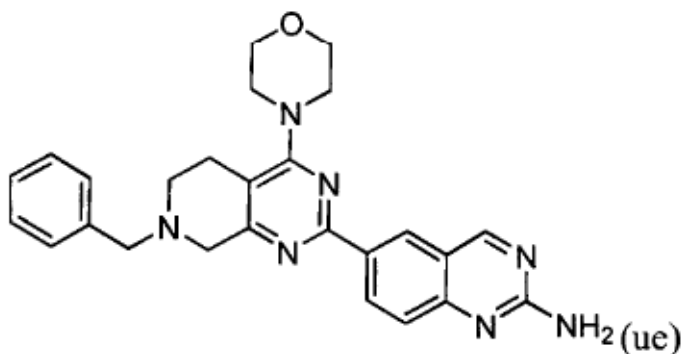
[1135] Etapa 2 - Síntesis de 5-(4-Morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)indolin-2-ona: Se combinaron 4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,142 g, 0,000314 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,3 ml) y se agitaron durante 2 horas, a continuación se concentraron y se secaron al vacío durante la noche. El material crudo se diluyó con en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo 6 veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró. El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +352,2 (M+H)⁺

[1136] Etapa 3 - Síntesis del compuesto ud: Se combinaron 5-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)indolin-2-ona (0,083 g, 0,24 mmol), 2-cloropirimidina (0,0406 g, 0,354 mmol), N,N-dimetilformamida (4,00 ml, 51,6

mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,164 ml, 0,945 mmol) y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM, y se filtró al vacío. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.24 (d, J = 8.2, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.92 (t, J = 10.8, 1H), 6.70 (t, J = 4.7, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.2, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (d, J = 4.4, 4H), 2.75 (dd, J = 8.8, 3.8, 2H). LC/MS-m/z +430.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 391

[1137]



[1138] Síntesis de 6-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)quinazolin-2-amina (ue):

[1139] Etapa 1 - Síntesis de (6-bromoquinazolin-2-imino)dicarboxilato de di-terc-butilo:

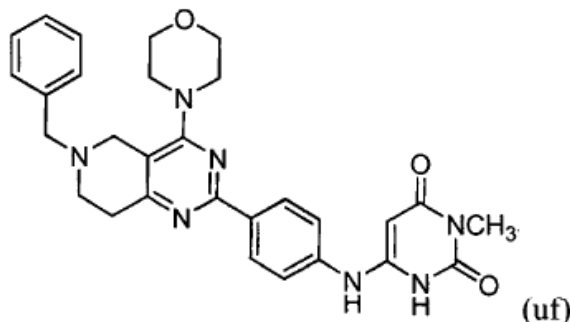
[1140] Se combinaron 6-bromoquinazolin-2-amina (0,492 g, 0,00220 mol), di-terc-butildicarbonato (2,4513 g, 0,011232 mol), y 4-dimetilaminopiridina (0,0151 g, 0,000124 mol) y la mezcla resultante se calentó con una pistola de calor hasta que era homogénea. La muestra se cromatografió a través de gel de sílice (80g, 0-20% EtOAc en hexanos) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0, 1H), 8.00 (dd, J = 9.0, 2.1, 1H), 7.91 (d, J = 9.0, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 24H). LC/MS-m/z +426,0 (M+H)⁺.

[1141] Etapa 2 - Síntesis de (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-2-imino)dicarboxilato de di-terc-butilo: Se combinaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0100 g, 0,0000109 mol) y (2-Bifenil)diclohexilfosfina (0,0120 g, 0,0000342 mol), y la solución de reacción se purgó con nitrógeno tres veces, y se le añadió 1,4-dioxano anhidro (1,40 ml, 0,0179 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se combinaron el intermedio de bromuro de la etapa 1 (0,218 g, 0,000514 mol), el éster bispinacólico de boronato (0,1580 g, 0,0006222 mol) y acetato de potasio (0,0880 g, 0,000897 mol) en un matraz diferente que se purgó con nitrógeno tres veces. A esta mezcla de reacción se añadió a continuación 1,4-dioxano (1,40 ml, 0,0179 mol). A continuación, la mezcla de paladio se añadió a la solución de bromuro a través de una jeringa y la mezcla resultante se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LC/MS-m/z +472,2 (M+H)⁺.

[1142] Etapa 3 - Síntesis del compuesto ue: Se combinaron el éster de boronato de la etapa 2 (0,0440 g, 0,0000933 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0288 g, 0,0000249 mol), carbonato de sodio (0,0125 g, 0,000118 mol) y acetato de potasio (0,0199 g, 0,000203 mol), y la solución resultante se purgó con nitrógeno tres veces. A la mezcla de reacción se añadió 4-(7-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,0275 g, 0,0000797 mol) en acetonitrilo anhidro (0,370 ml, 0,00708 mol), seguido de agua desoxigenada (0,210 ml, 0,0116 mol) y la solución resultante se puso en un microondas a 300 vatios, 150°C durante 15 minutos en el microondas Biotage. La solución de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano). La muestra se emulsionó en DMF, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.8, 1H), 8.57 (dd, J = 8.9, 1.9, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.2, 1H), 6.94 (s, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 6H), 3.59 - 3.51 (m, 5H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.68 (d, J = 4.9, 2H). LC/MS-m/z +454.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 392

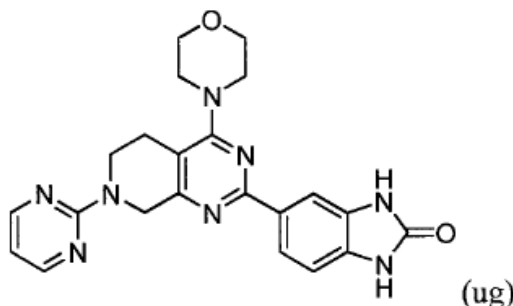
[1143]



[1144] Síntesis de 6-(4-(6-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (uf): Se combinaron 4-(6-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0379 g, 0,0000944 mol), acetato de paladio (II) (0,0038 g, 0,000017 mol), carbonato de cesio (0,0697 g, 0,000214 mol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0208 g, 0,0000359 mol), y 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H, 3H)-diona (0,0239 g, 0,000149 mol), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno tres veces, seguido de la adición de 1,4-dioxano anhidro (0,700 ml, 0,00897 mol). La solución de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 160°C durante 40 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.4, 4H), 7.29 (dd, J = 8.6, 4.5, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 11.3, 7.1, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (d, J = 5.7, 2H), 2.78 (t, J = 5.8, 2H). LC/MS-m/z +526.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 393

[1145]



[1146] Síntesis de 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (ug):

[1147] Etapa 1 - Síntesis de 4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: Se combinaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (0,270 g, 0,00104 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0716 g, 0,0000620 mol), carbonato de sodio (0,140 g, 0,00132 mol) y acetato de potasio (0,155 g, 0,00158 mol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno tres veces, seguido de la adición de 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 0,000845 mol) en acetonitrilo anhidro (6,50 ml, 0,124 mol) y agua desoxigenada (3,60 ml, 0,200 mol). La reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 15 minutos en un microondas Biotage, a continuación se calentó a 90°C en un baño de aceite y se agitó durante la noche. La solución de reacción se diluyó con H₂O y diclorometano formando un sólido. La muestra se filtró a través de un embudo Buchner y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. El sólido se combinó con los extractos orgánicos, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano). El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +453,3 (M+H)⁺.

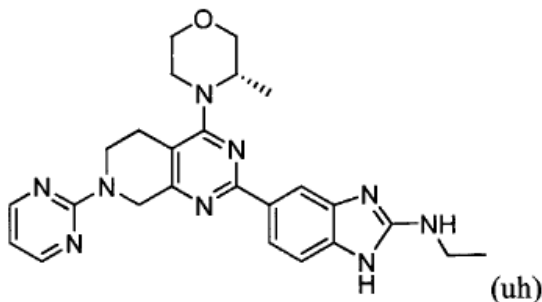
[1148] Etapa 2 - Síntesis de 5-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: Se combinaron 4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,382 g, 0,000844 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (6,50 ml) y se agitaron durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ y MeOH al 10% en diclorometano y la fase acuosa se extrajo 6 veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró, se concentró. El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1149] Etapa 3 - Síntesis del compuesto ug: Se combinaron 5-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (0,297 g, 0,843 mmol), 2-cloropirimidina (0,145 g, 1,27 mmol), N,N-dimetilformamida (10,0 ml, 129 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,588 ml, 3,38 mmol). La solución de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La solución de reacción se filtró y se lavó con diclorometano. LC/MS-m/z +431,2 (M+H)⁺

Ejemplo 394

[1150]



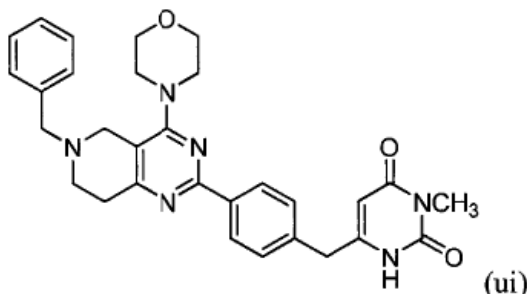
[1151] Síntesis de N-etil-5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (uh):

[1152] Etapa 1 - Síntesis de 4-(2-(2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina: Se combinaron 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (0,225 g, 0,000523 mol) y cloruro de fosforilo (2,30 ml, 0,0247 mol), se calentaron a 106°C durante la noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se añadió hielo, se añadió NaOH 5M hasta pH 13, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +449,2 (M+H)⁺

[1153] Etapa 2 - Síntesis del compuesto uh: Se combinaron 4-(2-(2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,054 g, 0,00012 mol) y clorhidrato de etilamina (0,4678 g, 0,005737 mol), a continuación se añadió etanol (0,320 ml, 0,00548 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (2,40 ml, 0,0138 mol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano) y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.3, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.3, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.2, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.48 (d, J = 4.4, 4H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.76 (d, J = 5.0, 2H), 1.19 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +458,3 (M+H)⁺

Ejemplo 395

[1154]

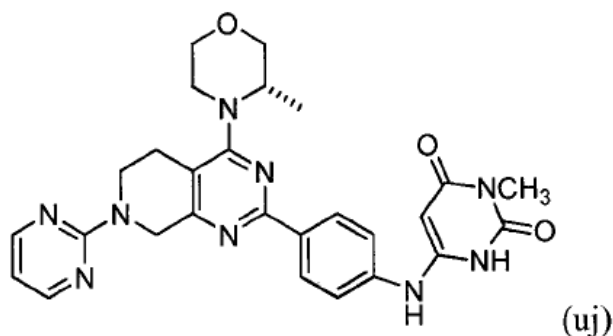


[1155] Síntesis de 6-(4-(6-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (ui): Se combinaron 4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0500 g, 0,000124 mol), acetato de paladio (II) (0,0043 g, 0,000019 mol), carbonato de cesio (0,0921 g, 0,000283 mol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0255 g, 0,0000441 mol) y 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0321 g, 0,000200 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió 1,4-dioxano anhidro (0,88 ml, 0,011 mol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 160 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, J =

8.7, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 15.1, 7.8, 3H), 5.01 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 9.7, 5.0, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.50 (d, J = 4.4, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 18.0, 4.8, 4H). LC/MS-m/z +528,3 (M+H)⁺

Ejemplo 396

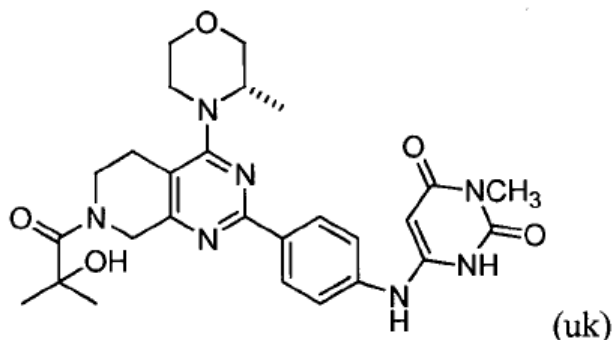
[1156]



[1157] Síntesis de (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (uj): El compuesto uj se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 387. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.32 (d, J = 8.7, 2H), 7.31 (d, J = 8.7, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.91 (d, J = 18.7, 1H), 4.76 (d, J = 18.8, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 4H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +526.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 397

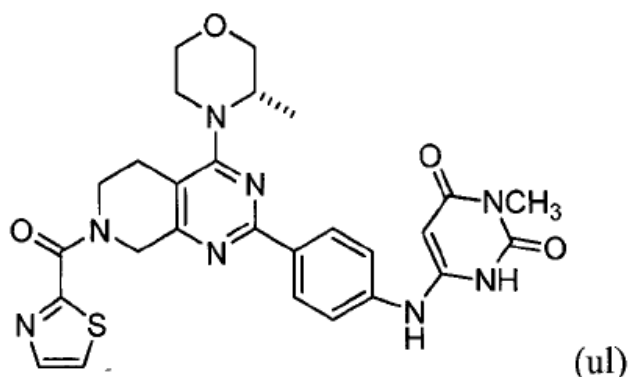
[1158]



[1159] Se combinaron el ácido 2-hidroxiisobutírico (0,0112 g, 0,000108 mol), (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0325 g, 0,0000723 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,155 g, 0,00115 mol) y N,N-dimetilformamida (2,00 ml, 0,0258 mol), se agitaron durante 15 minutos, se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0210 g, 0,000110 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0314 ml, 0,000180 mol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7, 2H), 7.33 (d, J = 8.7, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.14 (d, J = 6.6, 1H), 3.89 (d, J = 11.5, 1H), 3.65 (dt, J = 25.6, 12.2, 4H), 3.43 (t, J = 12.0, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.69 (d, J = 13.4, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +536,3 (M+H)⁺

Ejemplo 398

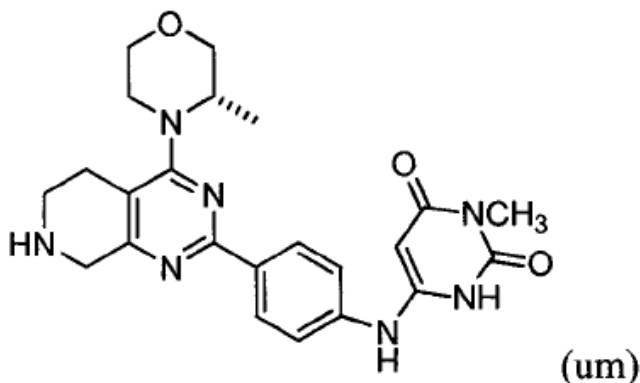
[1160]



[1161] Síntesis de (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (ul): A (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0325 g, 0,0000723 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 0,0258 mol) se añadió piridina anhidra (0,030 ml, 0,00037 mol), seguido de cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (0,0300 g, 0,000203 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano), y a continuación se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (t, J = 7.8, 2H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 4.7, 2H), 5.50 (dd, J = 75.0, 18.3, 1H), 5.04 (d, J = 2.8, 1H), 4.79 (dd, J = 47.1, 18.7, 1H), 4.67 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.1, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 17.5, 7.1, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.82 (d, J = 22.7, 2H), 1.28 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +561,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 399

[1162]



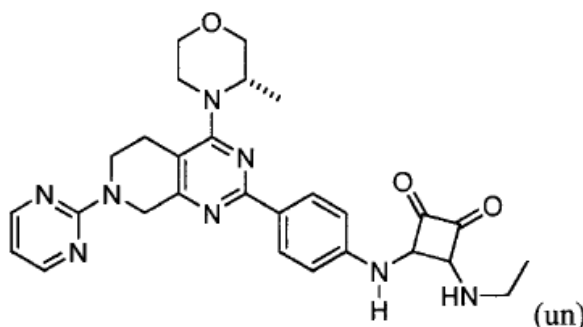
[1163] Síntesis de (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (um):

[1164] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato(S) de terc-butilo: Se combinaron 2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,231 g, 0,000543 mol), acetato de paladio (II) (0,0242 g, 0,000108 mol), carbonato de cesio (0,366 g, 0,00112 mol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,1208 g, 0,0002088 mol) y 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,0922 g, 0,000574 mol), se purgaron con nitrógeno tres veces, y a continuación se añadió 1,4-dioxano anhidro (3,80 ml, 0,0487 mol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 100°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7, 2H), 7.30 (d, J = 8.7, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.47 (q, J = 18.4, 2H), 4.14 (d, J = 6.8, 1H), 3.87 (d, J = 11.7, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 5H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (d, J = 1.8, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, J = 8.5, 3H). LC/MS-m/z +550,3 (M+H)⁺.

[1165] Etapa 2 - Síntesis del compuesto un: Se mezclaron 2-(4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,196 g, 0,000357 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,00 ml) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano. The fase acuosa se liofilizó, se emulsionó en MeOH, se filtró al vacío, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.7, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.11 (d, J = 6.4, 1H), 3.88 (d, J = 11.1, 3H), 3.71 (dd, J = 11.3, 2.8, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +450.2 (M+H)⁺

Ejemplo 400

[1166]



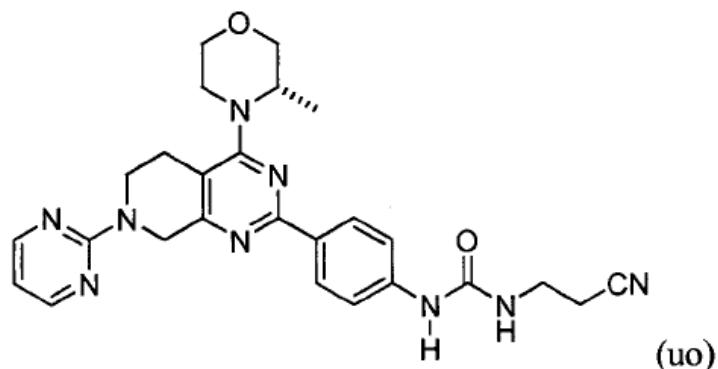
[1167] Síntesis de 3-(etilamino)-4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)ciclobutano-1,2-diona (un):

[1168] Etapa 1 - Síntesis de (S)-3-etoxi-4-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona: Se suspendió (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0660 g, 0,000164 mol) en etanol (5,00 ml, 0,0856 mol), a continuación se añadió 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (0,0242 ml, 0,000164 mol) y se agitó durante la noche. Se añadió 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (0,0242 ml, 0,000164 mol) y trietilamina (0,0456 ml, 0,000327 mol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). La mezcla de reacción se suspendió de nuevo en etanol (5,00 ml, 0,0856 mol), a continuación se añadió 3,4-dietoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (0,0121 ml, 0,0000818 mol) y trietilamina (0,0228 ml, 0,000164 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 8.7, 2H), 8.37 (t, J = 4.8, 2H), 8.00 (d, J = 23.9, 1H), 7.40 (d, J = 8.5, 2H), 6.55 (dd, J = 9.1, 4.3, 1H), 5.09 (dd, J = 18.8, 6.9, 1H), 4.99 - 4.74 (m, 3H), 4.27 (dt, J = 12.9, 4.9, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (d, J = 11.2, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (td, J = 11.0, 2.9, 1H), 3.69 (dd, J = 11.3, 1.8, 1H), 3.62 (d, J = 13.8, 1H), 3.54 (ddd, J = 13.7, 10.7, 3.2, 1H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 1.55 (t, J = 7.1, 3H), 1.34 (t, J = 5.2, 3H). LC/MS-m/z +528,3 (M+H)⁺.

[1169] Etapa 2 - Síntesis del compuesto un: (S)-3-etoxi-4-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (0,087 g, 0,00016 mol). Se combinaron clorhidrato de etilamina (0,0780 g, 0,000956 mol), y etanol (8,00 ml, 0,137 mol), a continuación se añadió trietilamina (0,230 ml, 0,00165 mol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.31 (d, J = 8.7, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.90 (d, J = 18.7, 1H), 4.75 (d, J = 18.6, 1H), 4.14 (t, J = 9.3, 2H), 3.85 (dd, J = 20.6, 7.2, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 6H), 3.44 (t, J = 11.9, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 6H). LC/MS-m/z +527,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 401

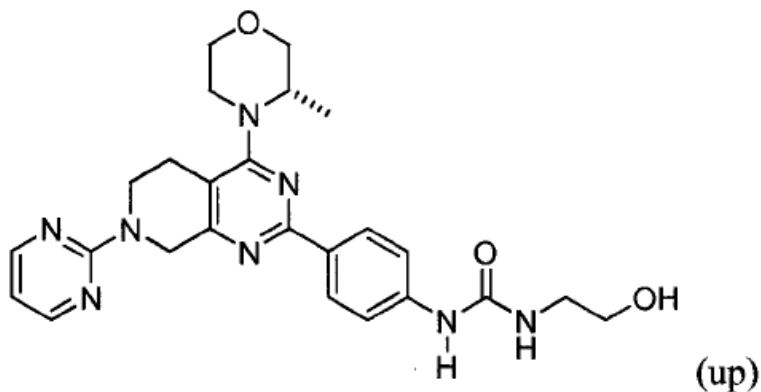
[1170]



[1171] Síntesis de (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (uo): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0501 g, 0,000124 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0190 ml, 0,000136 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,080 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió β-cianoetilamina (0,0546 ml, 0,000744 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.52 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.62 (t, J = 5.9, 1H), 4.90 (d, J = 18.6, 1H), 4.73 (d, J = 18.7, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.60 (t, J = 9.1, 3H), 3.43 (d, J = 11.6, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 402

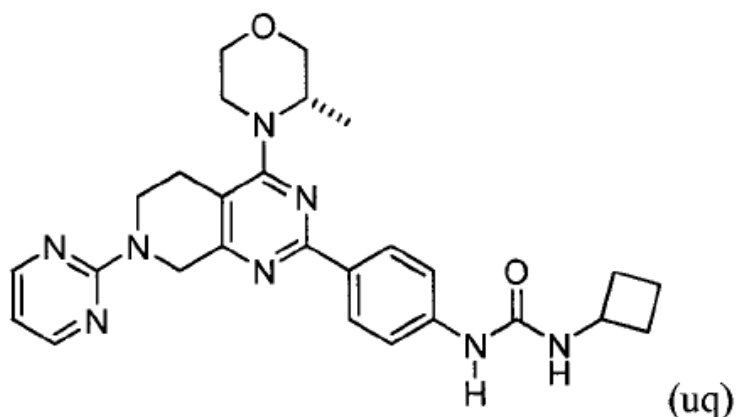
[1172]



1173] Síntesis de (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (up): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0501 g, 0,000124 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0190 ml, 0,000136 mol) seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,080 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió etanolamina (0,0450 ml, 0,000745 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.27 (t, J = 5.5, 1H), 4.89 (d, J = 18.6, 1H), 4.74 (dd, J = 14.1, 8.8, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 2.4, 1H), 3.60 (t, J = 9.1, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 3H), 3.17 (q, J = 5.6, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +491.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 403

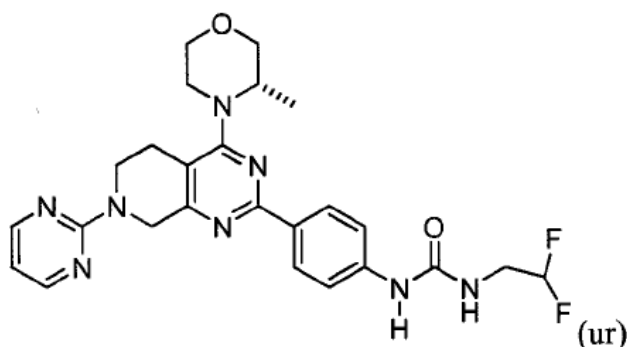
[1174]



[1175] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (uq): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0501 g, 0,000124 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0190 ml, 0,000136 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,080 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió aminociclobutano (0,0638 ml, 0,000745 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.51 (d, J = 8.1, 1H), 4.89 (d, J = 18.7, 1H), 4.72 (d, J = 18.7, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 3H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.2, 2.7, 1H), 3.60 (t, J = 9.2, 3H), 3.41 (t, J = 12.7, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.20 (dt, J = 14.3, 5.1, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 (ddd, J = 21.1, 13.6, 8.3, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +501,3 (M+H)⁺

Ejemplo 404

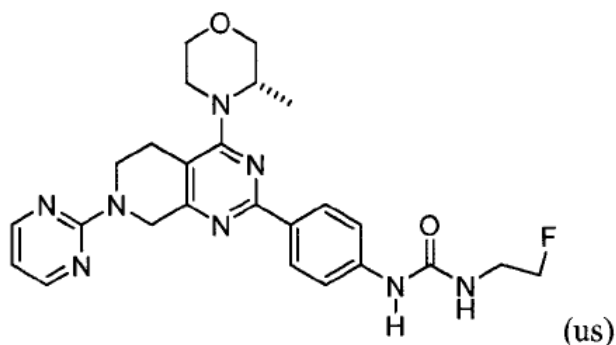
[1176]



[1177] Síntesis de (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ur): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0501 g, 0,000124 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0190 ml, 0,000136 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,080 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió 2,2-difluoroetilamina (0,0604 ml, 0,000876 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.23 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.57 (t, J = 6.0, 1H), 6.07 (tt, J = 56.1, 3.8, 1H), 4.90 (d, J = 18.7, 1H), 4.73 (d, J = 18.7, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 3H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 2.5, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 5H), 3.41 (dd, J = 17.7, 8.1, 1H), 3.17 (d, J = 3.4, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +511,2 (M+H)⁺

Ejemplo 405

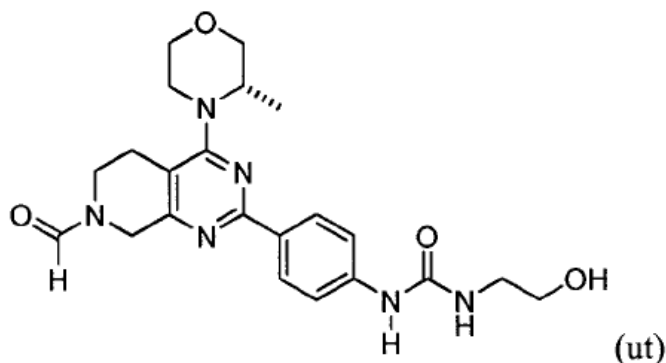
[1178]



[1179] Síntesis de (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (us): (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0501 g, 0,000124 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0190 ml, 0,000136 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,080 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió 2-fluoroetanamina (0,0534 g, 0,000762 mol), seguido de trietilamina (0,1140 ml, 0,0008179 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +493,2 (M+H)⁺

Ejemplo 406

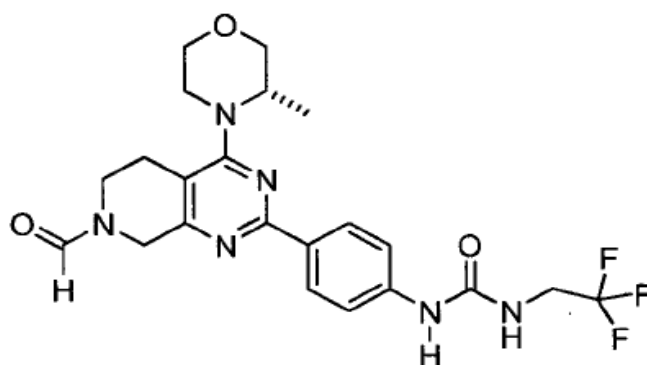
[1180]



[1181] Síntesis de (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea (ut): A (S)-2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (0,100 g, 0,000283 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0434 ml, 0,000311 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,170 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió etanolamina (0,1020 ml, 0,001690 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +441,2 (M+H)⁺

Ejemplo 407

[1182]



[1183] Síntesis de (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (uv):

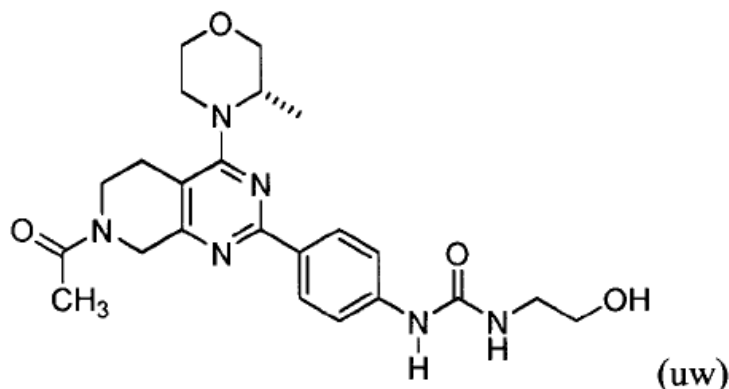
[1184] Etapa 1 - Síntesis de (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído: Se combinaron (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,302 g, 0,850 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,439 g, 1,37 mmol) y ácido fórmico (0,0510 ml, 1,35 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (4,00 ml, 51,6 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,880 ml, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2 horas, se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +384,1 (M+H)⁺

[1185] Etapa 2 - Síntesis de (S)-2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído: Se hidrogenó (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (0,313 g, 0,000816 mol) en tetrahidrofurano (20,0 ml, 0,246 mol) y metanol (10,0 ml, 0,247 mol) utilizando una cuba de H y Pd al 10% sobre C a una velocidad de flujo de 1 ml/min. LC/MS-m/z +354,4 (M+H)⁺

[1186] Etapa 3 - Síntesis del compuesto uv: A (S)-2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (0,100 g, 0,000283 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0434 ml, 0,000311 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,170 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (0,1340 ml, 0,001703 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.8, 2H), 6.81 (d, J = 6.5, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.93 (ddd, J = 31.8, 19.1, 10.1, 3H), 3.78 - 3.53 (m, 6H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.25 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +479,2 (M+H)⁺

Ejemplo 408

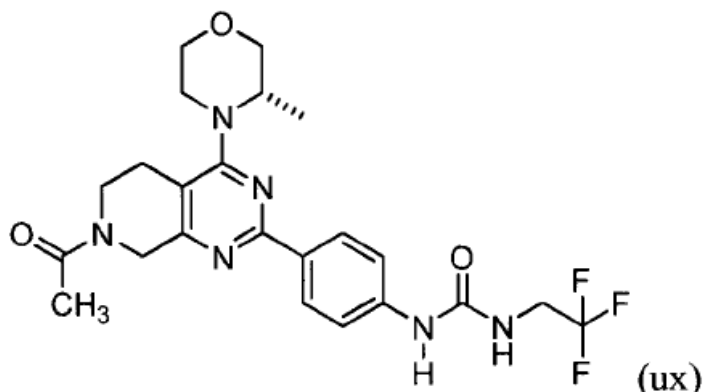
[1187]



[1188] Síntesis de (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi-etil)urea (uw): A (S)-1-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,100 g, 0,000272 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0416 ml, 0,000299 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,1580 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió etanolamina (0,0986 ml, 0,00163 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, J = 5.5, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 3.1, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.48 (d, J = 18.7, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.88 (d, J = 9.4, 1H), 3.62 (ddd, J = 22.1, 21.5, 8.2, 6H), 3.46 (t, J = 5.7, 2H), 3.17 (dd, J = 11.1, 5.5, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.09 (d, J = 27.2, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 3H).

Ejemplo 409

[1189]



[1190] Síntesis de (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (ux):

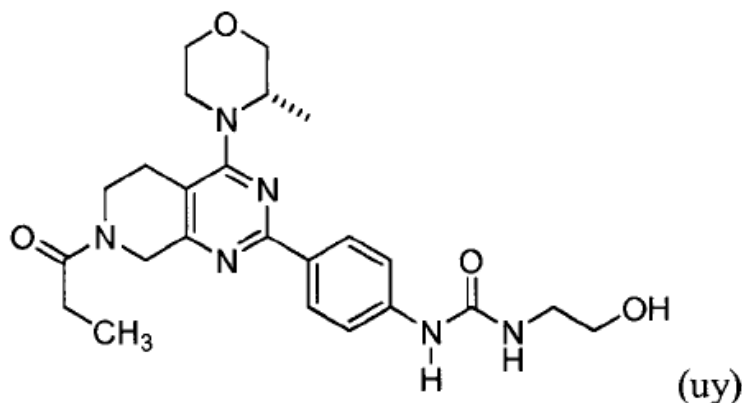
[1191] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona: A (S)-3-metil-4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,301 g, 0,847 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml, 50 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,5 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0900 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (t, J = 8.6, 2H), 8.29 (dd, J = 9.0, 2.3, 2H), 4.68 (d, J = 8.9, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 10.7, 7.5, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 3H), 3.68 - 3.50 (m, 3H), 2.74 (dd, J = 25.0, 5.1, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 3H). LC/MS-m/z +398.1 (M+H)⁺

[1192] Etapa 2 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona: Se combinaron (S)-1-(4-(3-metilmorfolino)-2-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,297 g, 0,000747 mol), paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9, paladio:negro de carbón, 0,149 g), y etanol (10,0 ml, 0,171 mol) bajo N_2 , a continuación se purgó con H_2 y se agitó durante 3 horas, a continuación se purgó con N_2 , se filtró a través de celite, y se concentró. LC-MS muestra una conversión incompleta. La mezcla de reacción se purgó con N_2 , se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9, paladio:negro de carbón, 0,147 g) y etanol (10,0 ml, 0,171 mol), se purgó con hidrógeno, y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con N_2 , se añadió celite, se filtró a través de celite, se filtró a través de un filtro de disco y se concentró. El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +368,2 (M+H)⁺

[1193] Etapa 3 - Síntesis del compuesto ux: A (S)-1-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,100 g, 0,000272 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0416 ml, 0,000299 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,160 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (0,1280 ml, 0,001627 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (d, J = 5.1, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 2.7, 2H), 7.52 (d, J = 8.4, 2H), 6.82 (t, J = 6.4, 1H), 4.74 - 4.43 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.64 (ddd, J = 19.4, 16.7, 9.4, 6H), 3.43 (d, J = 21.0, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 3H). LC/MS-m/z +493,2 (M+H)⁺

Ejemplo 410

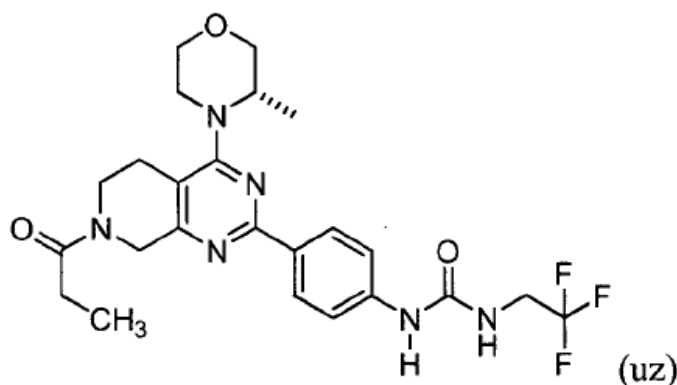
[1194]



[1195] Síntesis de (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (uy): A (S)-1-(2-(4-aminofenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)propan-1-ona (0,100 g, 0,000262 mol) en 1,4-dioxano anhidro (2,00 ml, 0,0256 mol) se añadió trietilamina (0,0402 ml, 0,000288 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,150 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió etanolamina (0,0950 ml, 0,00157 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.6, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 2H), 4.47 (d, J = 18.2, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.4, 1H), 3.70 (d, J = 11.5, 2H), 3.61 (d, J = 11.7, 3H), 3.44 (d, J = 16.7, 3H), 3.17 (dd, J = 11.3, 5.7, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.45 (dd, J = 14.7, 7.6, 2H), 1.26 (d, J = 6.2, 3H), 1.04 (dd, J = 15.4, 7.6, 3H). LC/MS-m/z +469,3 (M+H)⁺

Ejemplo 411

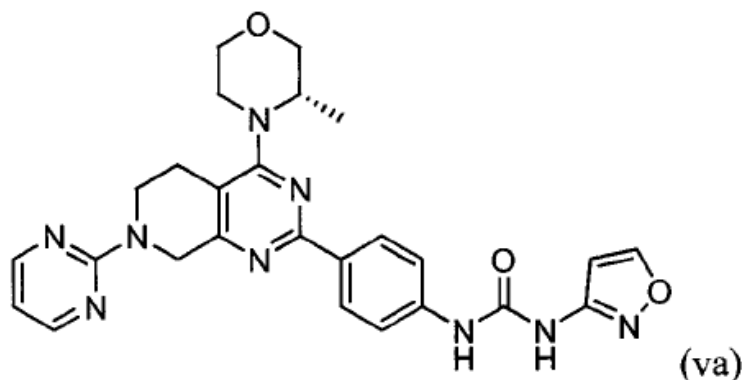
[1196]



[1197] Síntesis de (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (uz): El compuesto uz se sintetizó según la misma ruta del ejemplo 409. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.51 (d, J = 8.5, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.64 (dd, J = 18.8, 11.9, 2H), 4.48 (d, J = 18.2, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.70 (d, J = 10.4, 2H), 3.62 (d, J = 11.0, 4H), 3.44 (d, J = 14.1, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.5, 3H), 1.04 (dd, J = 15.4, 7.6, 3H). LC/MS-m/z +507,3 (M+H)⁺

Ejemplo 412

[1198]

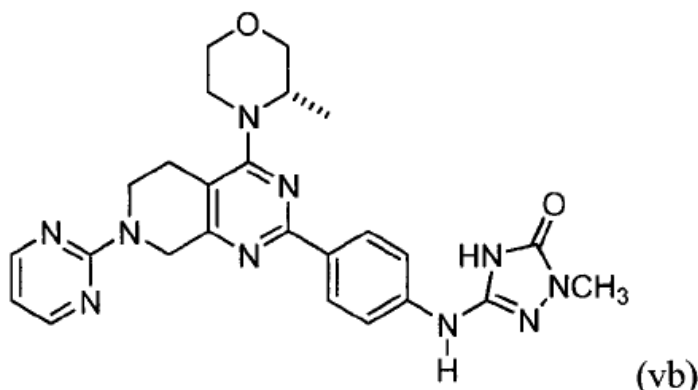


[1199] Síntesis de (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (va): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0.0795 g, 0,000197 mol) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml, 0,0192 mol) se añadió trietilamina (0,0302 ml, 0,000217 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se

añadió 3-aminoisoxazol (0,0874 ml, 0,00118 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.28 (d, J = 8.7, 2H), 7.57 (d, J = 8.7, 2H), 6.87 (d, J = 1.7, 1H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.91 (d, J = 18.6, 1H), 4.75 (d, J = 18.7, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 17.0, 9.4, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 3H), 3.43 (t, J = 10.8, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +514,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 413

[1200]



[1201] Síntesis de (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (vb):

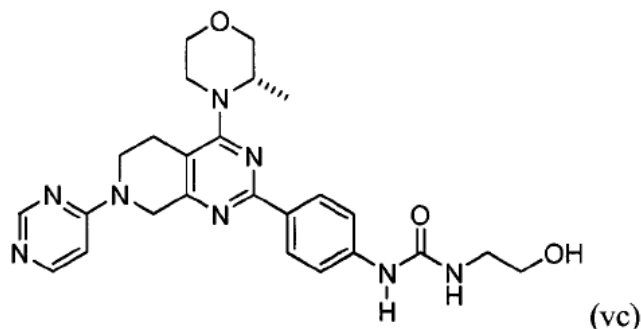
[1202] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-fenoxycarbonil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea: Al éster fenílico del ácido carbonoclorídico (0,1450 ml, 0,001156 mol) en acetona (0,200 ml, 0,00272 mol) se añadió lentamente tiocianato de potasio (0,1180 g, 0,001214 mol) en acetona (0,780 ml, 0,0106 mol). La mezcla de reacción se calentó a 56°C durante 10 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió a (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,158 g, 0,000392 mol) en acetona (5,00 ml, 0,0681 mol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró al vacío. El filtrado se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en hexanos). Las fracciones purificadas se combinaron con el sólido filtrado previamente. La mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.31 (d, J = 8.7, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.90 (d, J = 18.6, 1H), 4.74 (d, J = 18.6, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.85 (t, J = 12.5, 2H), 3.64 (dt, J = 29.5, 10.2, 4H), 3.44 (d, J = 11.6, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +583,2 (M+H)⁺.

[1203] Etapa 2 - Síntesis de (S)-1-metil-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamoil)hidrazinacarboxamida: Al éster fenílico de la etapa 1 (0,265 g, 0,000455 mol) en tetrahidrofurano anhidro (3,40 ml, 0,0419 mol) se añadió N-metilhidrazina (0,0242 ml, 0,000455 mol) y se agitó durante la noche. Se añadió N-metilhidrazina (0,0484 ml, 0,000910 mol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.34 (d, J = 8.7, 2H), 7.83 (d, J = 8.7, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.92 (d, J = 18.9, 1H), 4.77 (d, J = 18.6, 1H), 4.15 (dd, J = 15.6, 10.5, 2H), 3.88 (d, J = 7.6, 2H), 3.65 (dt, J = 27.2, 10.3, 4H), 3.44 (t, J = 10.5, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +535,4 (M+H)⁺.

[1204] Etapa 3 - Síntesis del compuesto vb: Se combinaron (S)-1-metil-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamoil)hidrazinacarboxamida (0,113 g, 0,000211 mol) y etanol (3,7 ml, 0,063 mol) y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 150°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se cromatografió a través de gel de sílice (0-5% MeOH en diclorometano) y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.88 (d, J = 18.7, 1H), 4.73 (d, J = 18.7, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 2.6, 1H), 3.61 (dd, J = 9.9, 6.5, 3H), 3.43 (d, J = 11.3, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +501,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 414

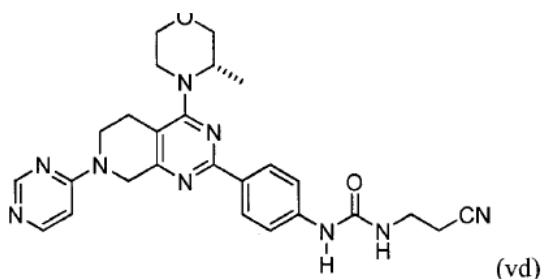
[1205]



[1206] Síntesis de (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vc): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0700 g, 0,000173 mol) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml, 0,0192 mol) se añadió trietilamina (0,0266 ml, 0,000191 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió etanolamina (0,0628 ml, 0,00104 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 13.0, 7.3, 3H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.96 (d, J = 5.4, 1H), 6.30 (t, J = 5.6, 1H), 4.76 (d, J = 18.6, 1H), 4.64 (d, J = 18.3, 1H), 4.13 (d, J = 6.9, 1H), 4.01 (d, J = 12.8, 1H), 3.88 (d, J = 11.5, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +491,2 (M+H)⁺

Ejemplo 415

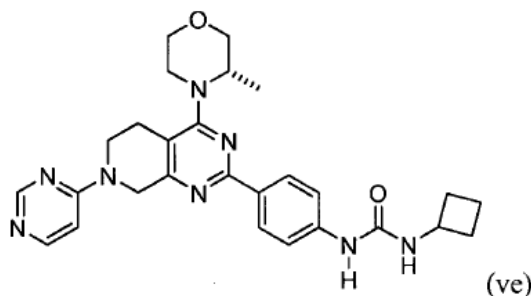
[1207]



[1208] Síntesis de (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vd): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0700 g, 0,000173 mol) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml, 0,0192 mol) se añadió trietilamina (0,0266 ml, 0,000191 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió β-cianoetilamina (0,0764 ml, 0,00104 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8, 2H), 6.96 (d, J = 5.5, 1H), 6.58 (t, J = 5.9, 1H), 4.76 (d, J = 18.3, 1H), 4.65 (d, J = 18.0, 1H), 4.13 (d, J = 6.6, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.88 (d, J = 11.3, 1H), 3.81 - 3.55 (m, 7H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.74 (d, J = 10.3, 2H), 2.70 (t, J = 6.4, 2H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +500,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 416

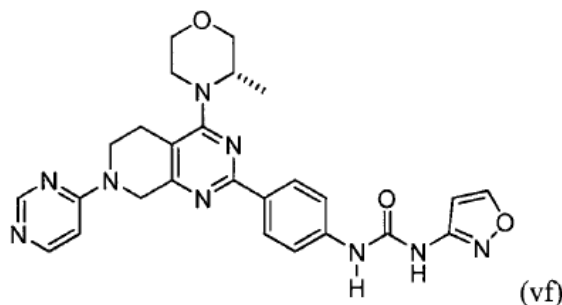
[1209]



[1210] Síntesis de (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ve): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0700 g, 0,000173 mol) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml, 0,0192 mol) se añadió trietilamina (0,0266 ml, 0,000191 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió aminociclobutano (0,0892 ml, 0,00104 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 16.1, 7.5, 3H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.96 (d, J = 6.2, 1H), 6.57 (d, J = 7.6, 1H), 4.76 (d, J = 18.0, 1H), 4.64 (d, J = 18.3, 1H), 4.15 (dt, J = 15.6, 7.8, 2H), 4.00 (dd, J = 16.4, 8.3, 1H), 3.87 (d, J = 11.3, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.20 (dt, J = 14.1, 5.0, 2H), 2.10 (ddd, J = 10.1, 7.6, 3.6, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.73 (dt, J = 11.9, 9.7, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +501,3 (M+H)⁺

Ejemplo 417

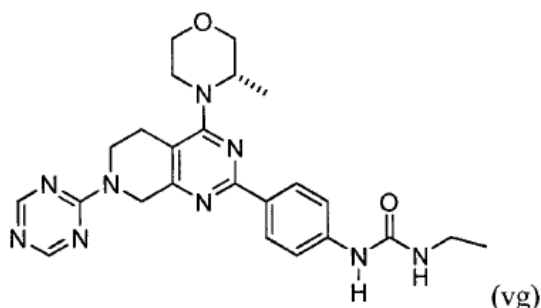
[1211]



[1212] Síntesis de (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vf): A (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0700 g, 0,000173 mol) en 1,4-dioxano anhidro (1,50 ml, 0,0192 mol) se añadió trietilamina (0,0266 ml, 0,000191 mol), seguido de fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió 3-aminoisoxazol (0,0770 ml, 0,00104 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.6, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (t, J = 7.5, 3H), 7.58 (d, J = 8.8, 2H), 7.11 (d, J = 6.4, 1H), 6.88 (d, J = 1.7, 1H), 4.85 (d, J = 18.4, 1H), 4.74 (d, J = 18.5, 1H), 4.15 (d, J = 6.1, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.76 - 3.54 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +514,2 (M+H)⁺

Ejemplo 418

[1213]



[1214] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,3,5-triazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vg):

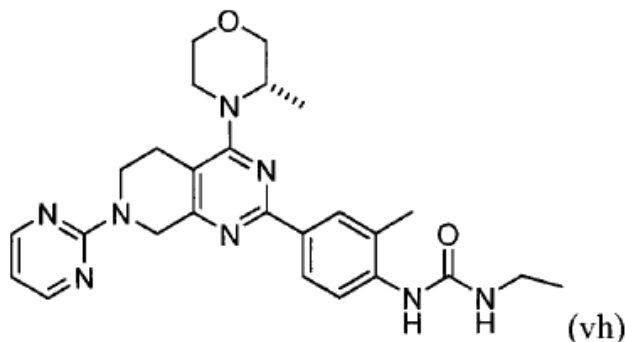
[1215] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(4-(7-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea: Se combinaron (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,128 g, 0,245 mmol) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (0,0596 g, 0,397 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida (1,60 ml, 20,7 mmol), seguido de N,N-diisopropiletamina (0,0802 ml, 0,460 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +510,5 (M+H)⁺

[1216] Etapa 2 - Síntesis de vg: Se combinaron (S)-1-(4-(7-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,147 g, 0,000288 mol), paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9,

paladio:negro de carbón, 0,116 g), y metanol (10,0 ml, 0,247 mol) bajo N₂, a continuación se purgó con hidrógeno, se calentó a 65°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se añadió celite, se filtró a través de celite, se filtró a través de un filtro de disco, se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0, 2H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.21 (t, J = 5.6, 1H), 4.91 (d, J = 18.6, 1H), 4.77 (d, J = 18.6, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (d, J = 12.5, 2H), 3.69 (d, J = 8.4, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.7, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +476,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 419

[1217]



[1218] Síntesis de (S)-1-etil-3-(2-metil-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vh):

[1219] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-amino-3-metilfenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo: Se combinaron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,363 g, 0,000983 mol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,275 g, 0,00118 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05680 g, 4,915E-5 mol), carbonato de sodio (0,1563 g, 0,001474 mol) y acetato de potasio (0,1447 g, 0,001474 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (5,29 ml, 0,101 mol), seguido de agua desoxigenada (3,04 ml, 0,169 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-50% EtOAc en hexanos). LC/MS-m/z +440,4 (M+H)⁺

[1220] Etapa 2 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)-3-metilfenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo: A 2-(4-amino-3-metilfenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,357 g, 0,812 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5,50 ml, 71,0 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,212 ml, 1,22 mmol), seguido de isocianato de etilo (0,0958 ml, 1,22 mmol), se calentó a 40 °C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en hexanos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 6.6, 2H), 7.57 (d, J = 7.3, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 2H), 4.54 (d, J = 18.6, 1H), 4.06 (d, J = 5.4, 1H), 3.96 (d, J = 11.2, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.30 (p, J = 6.9, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (t, J = 12.9, 3H), 1.14 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +511,6 (M+H)⁺

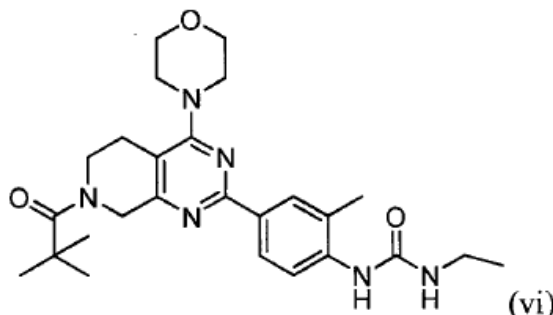
[1221] Etapa 3 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(2-metil-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: A 2-(4-(3-etilureido)-3-metilfenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,115 g, 0,225 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml, 78 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml, 65 mmol) y se agitó durante 1 hora. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto y no material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en diclorometano, se añadió carbonato PS, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo 3 con MeOH al 10% en diclorometano, se lavó tres veces con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.14 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.76-4.56 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.2, 2.9, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 3.15 (dt, J = 12.0, 5.0, 1H), 3.00 (dt, J = 13.7, 7.1, 1H), 2.65 (t, J = 5.2, 2H), 2.35 (d, J = 4.7, 3H), 1.32 (d, J = 6.7, 3H), 1.13 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +411,3 (M+H)⁺

[1222] Etapa 4 - Síntesis del compuesto vh: Se combinaron (S)-1-etil-3-(2-metil-4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,043 g, 0,10 mmol) y 2-cloropirimidina (0,0121 g, 0,106 mmol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió N,N-dimetilformamida (1,50 ml, 19,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0730 ml, 0,419 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.12 - 7.99 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 6.67 (dt, J = 10.9, 5.0, 2H), 4.90 (d, J = 18.7, 1H),

4.73 (d, J = 18.7, 1H), 4.14 (dd, J = 17.9, 5.1, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 11.2, 2.5, 1H), 3.61 (d, J = 12.1, 3H), 3.43 (dd, J = 18.5, 7.5, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.08 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +489,3 (M+H)⁺

Ejemplo 420

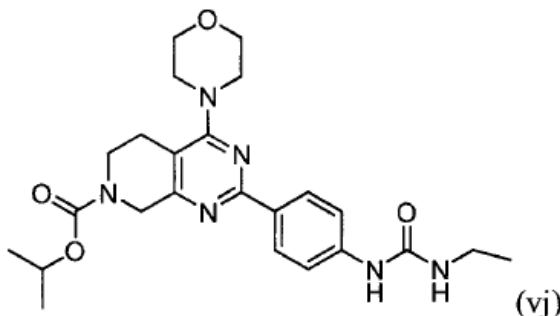
[1223]



[1224] Síntesis de 1-etil-3-(2-metil-4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vi): A 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,042 g, 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0574 ml, 0,330 mmol), seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,0204 ml, 0,166 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.81- 3.68 (m, 6H), 3.49 (d, J = 4.5, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.69 (d, J = 12.7, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +467,3 (M+H)⁺

Ejemplo 421

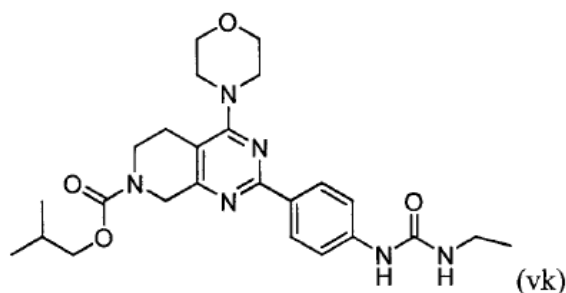
[1225]



[1226] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isopropilo (vj): A 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,087 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) a 0°C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1190 ml, 0,6832 mmol), seguido de 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (0,340 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.84 (dt, J = 12.5, 6.2, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.47 (d, J = 4.4, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.68 (t, J = 5.0, 2H), 1.24 (d, J = 6.2, 6H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +469,3 (M+H)⁺

Ejemplo 422

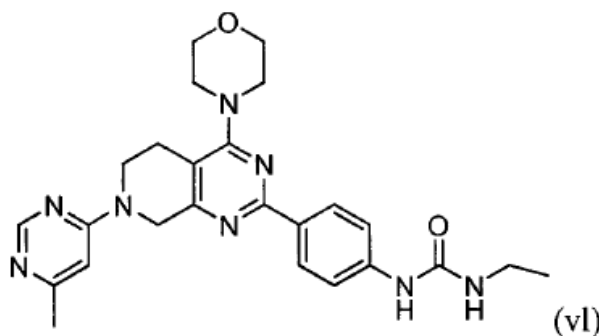
[1227]



[1228] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isobutilo (vk): A 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0867 g, 0,227 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) a 0°C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1190 ml, 0,6832 mmol), seguido de cloroformiato de isobutilo (0,0442 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.6, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.5, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (d, J = 4.3, 4H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 1.92 (dp, J = 13.2, 6.6, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.93 (d, J = 6.7, 6H). LC/MS-m/z +483,3 (M+H)⁺

Ejemplo 423

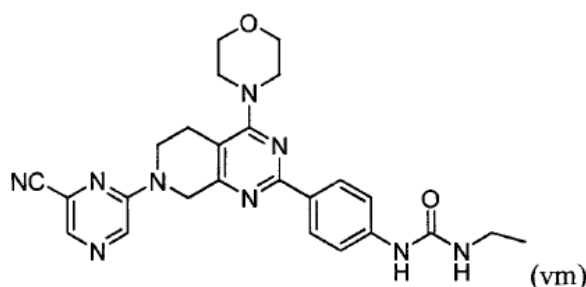
[1229]



[1230] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vl): Se enfrió a 0°C 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0499 g, 0,000130 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 0,0129 mol), a continuación se añadió hidruro de sodio, una dispersión al 60% en aceite mineral (3:2, hidruro de sodio:aceite mineral, 0,0109 g), se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 10 minutos, se añadió 4-cloro-6-metilpirimidina (0,0196 g, 0,000152 mol), se calentó a 60°C durante 3 horas. El LC-MS muestra algo de producto presente, pero mucho material de partida aún permanece. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.48 (d, J = 4.4, 4H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +475,3 (M+H)⁺

Ejemplo 424

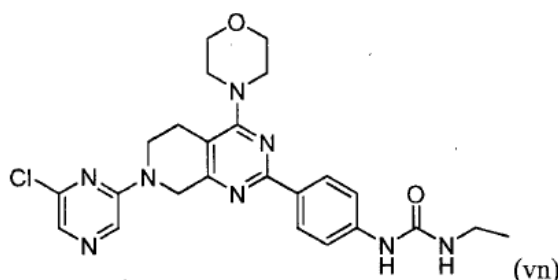
[1231]



[1232] Síntesis de 1-(4-(7-(6-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vm): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0513 g, 0,134 mmol) y 6-cloropirazin-2-carbonitrilo (0,0326 g, 0,234 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 300 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas Biotage. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.90 (t, J = 5.3, 2H), 3.74 (d, J = 4.4, 4H), 3.50 (d, J = 4.3, 4H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +486,2 (M+H)⁺

Ejemplo 425

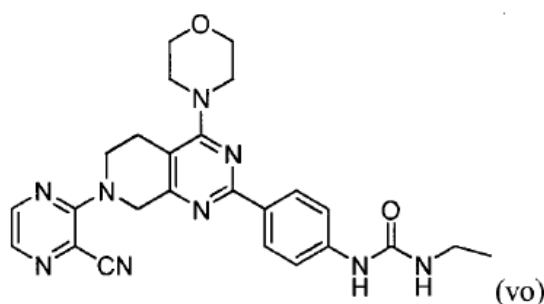
[1233]



[1234] Síntesis de 1-(4-(7-(6-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vn): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0499 g, 0,130 mmol) y 2,6-dicloropirazina (0,0311 g, 0,209 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (0,911 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 4.69 (d, J = 16.4, 2H), 3.86 (t, J = 5.1, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.49 (d, J = 4.3, 4H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +495,2 (M+H)⁺

Ejemplo 426

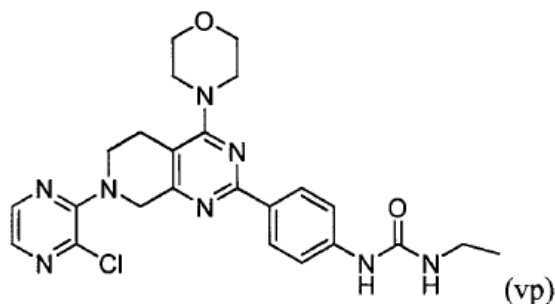
[1235]



[1236] Síntesis de 1-(4-(7-(3-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vo): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0506 g, 0,132 mmol) y 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (0,0338 g, 0,242 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2, 1H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 8.15 (d, J = 2.2, 1H), 7.50 (d, J = 8.7, 2H), 6.30 (t, J = 5.5, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (d, J = 4.3, 4H), 3.49 (d, J = 4.2, 4H), 3.12 (dt, J = 13.8, 7.1, 3H), 2.85 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +486,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 427

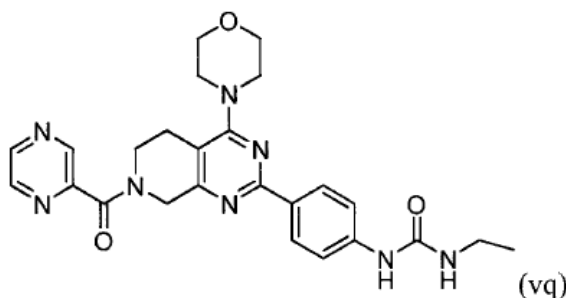
[1237]



[1238] Síntesis de 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vp): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0496 g, 0,130 mmol) y 2,3-dicloropirazina (0,0204 ml, 0,196 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.5, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 8.01 (d, J = 2.5, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.55 (d, J = 15.7, 2H), 3.82 - 3.63 (m, 6H), 3.56 - 3.45 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +495,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 428

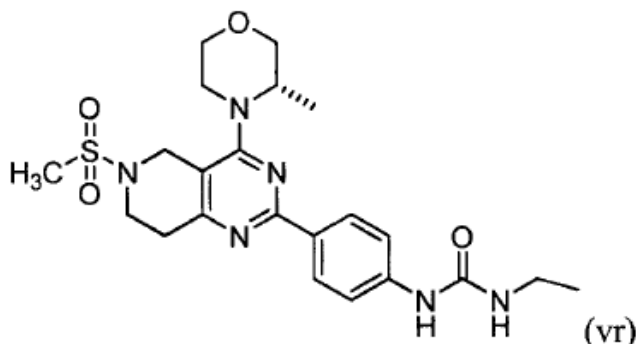
[1239]



[1240] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-ethylurea (vq): A 1-Etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0493 g, 0,000129 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,610 ml, 0,00788 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0684 ml, 0,000393 mol), se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de pirazin-2-carbonilo (0,0312 g, 0,000219 mol), se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.80 (dd, J = 5.3, 2.6, 1H), 8.74 (d, J = 1.4, 1H), 8.64 (d, J = 12.3, 1H), 8.18 (dd, J = 34.9, 8.7, 2H), 7.47 (dd, J = 20.0, 8.8, 2H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 4.75 (d, J = 25.1, 2H), 3.88 (t, J = 5.0, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 5H), 3.49 (d, J = 4.0, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.06 (dd, J = 13.3, 7.0, 3H). LC/MS-m/z +489,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 429

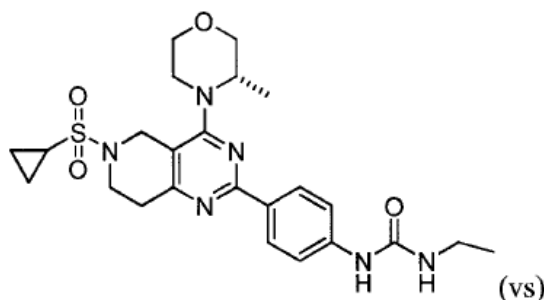
[1241]



[1242] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vr): A clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1000 g, 0,2310 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,60 ml, 20,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,161 ml, 0,924 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,0268 ml, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.23 (dd, J = 31.8, 14.8, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.3, 1H), 3.72 (dd, J = 11.4, 2.7, 1H), 3.62 (dd, J = 10.0, 7.5, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.3, 2H), 1.22 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +475,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 430

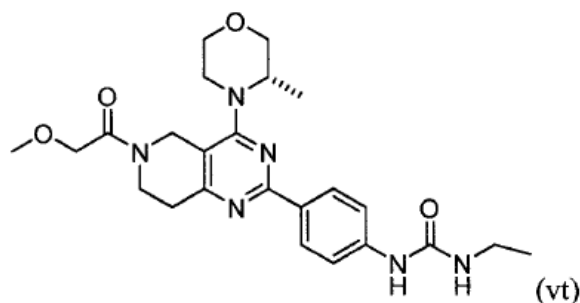
[1243]



[1244] Síntesis de (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vs): A clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1000 g, 0,2310 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,60 ml, 20,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,161 ml, 0,924 mmol), seguido de cloruro de ciclopropansulfonilo (0,0354 ml, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.6, 1H), 4.31 (q, J = 15.1, 2H), 3.89 (dd, J = 12.2, 9.2, 2H), 3.75 - 3.52 (m, 5H), 3.44 (d, J = 5.0, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.99 (d, J = 3.7, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.93 (dt, J = 13.8, 5.5, 4H). LC/MS-m/z +501,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 431

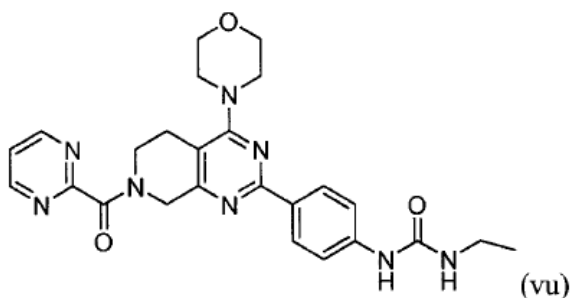
[1245]



[1246] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vt): A clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1000 g, 0,2310 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,60 ml, 20,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,161 ml, 0,924 mmol), seguido de metoxicloruro de acetilo (0,03160 ml, 0,3465 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +469,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 432

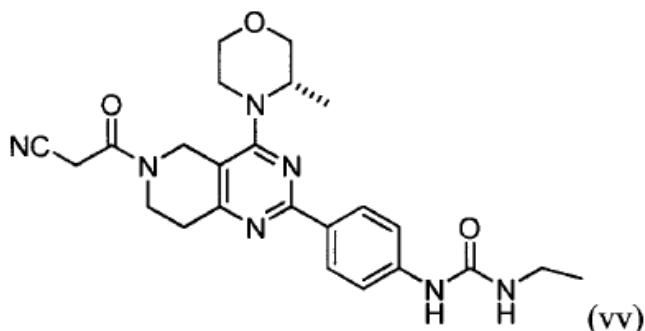
[1247]



[1248] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vu): A pirimidin-2-carboxilato de sodio (0,0229 g, 0,000157 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 0,0118 mol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0313 g, 0,000232 mol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0409 g, 0,000213 mol), a continuación, seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0570 ml, 0,000327 mol) y a continuación 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0493 g, 0,000129 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.99 - 8.94 (m, 1H), 8.68 (d, J = 17.8, 1H), 8.24 - 8.06 (m, 2H), 7.66 (td, J = 5.0, 2.2, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 6.22 - 6.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (d, J = 5.2, 1H), 3.72 (dd, J = 10.3, 5.7, 4H), 3.49 (dd, J = 19.3, 4.3, 4H), 3.40 (d, J = 5.3, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 3H). LC/MS-m/z +489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 433

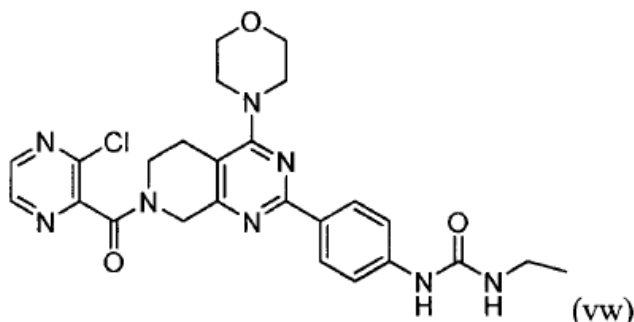
[1249]



[1250] Síntesis de (S)-1-(4-(6-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vv): A ácido cianoacético (0,0300 g, 0,000353 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,60 ml, 0,0207 mol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0488 g, 0,000361 mol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0721 g, 0,000376 mol), a continuación seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,161 ml, 0,000924 mol) y a continuación clorhidrato de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1000 g, 0,0002310 mol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice de nuevo (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.6, 1H), 4.65 (d, J = 15.7, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.80 - 3.56 (m, 5H), 3.44 (dd, J = 19.8, 12.6, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.25 (t, J = 5.4, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +464,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 434

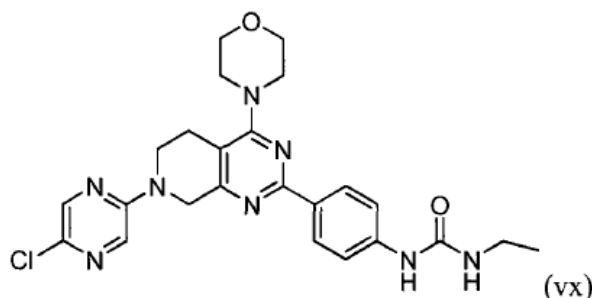
[1251]



[1252] Síntesis de 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vw): Al ácido 3-cloropirazin-2-carboxílico (0,0648 g, 0,000409 mol) en cloruro de metileno anhidro (1,50 ml, 0,0234 mol) se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (0,00200 ml, 0,0000258 mol), seguido de cloruro de oxalilo (0,040 ml, 0,00047 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se concentró, se añadió 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,102 g, 0,000267 mol), N,N-dimetilformamida (1,80 ml, 0,0232 mol), y N,N-diisopropiletilamina (0,180 ml, 0,00103 mol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (dd, J = 5.6, 2.5, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 39.6, 8.8, 2H), 7.47 (dd, J = 23.6, 8.8, 2H), 6.17 (dd, J = 13.2, 5.7, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.4, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 4H), 3.54 - 3.41 (m, 5H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.81 (t, J = 5.1, 1H), 2.69 (t, J = 5.0, 1H), 1.06 (q, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +523,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 435

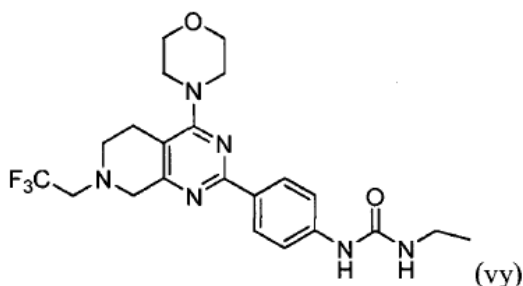
[1253]



[1254] Síntesis de 1-(4-(7-(5-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vx): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0507 g, 0,132 mmol) y 2,5-dicloropirazina (0,0320 g, 0,215 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.5, 1H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 8.02 (d, J = 2.5, 1H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 6H), 3.50 (d, J = 4.3, 4H), 3.12 (dt, J = 14.1, 7.1, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +495,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 436

[1255]



[1256] Síntesis de 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (vy):

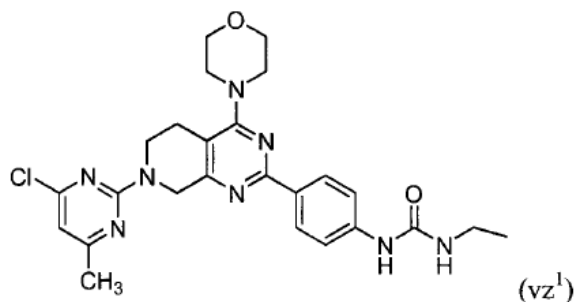
[1257] Etapa 1 - Síntesis de 4-(2-(4-Nitrofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina: Se combinaron 4-(2-(4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,101 g, 0,296 mmol), triflato de trifluoroetanol (0,169 ml, 1,17 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,306 ml, 1,76 mmol), acetonitrilo anhidro (1,50 ml, 28,7 mmol) y N,N-dimetilformamida anhidra (1,50 ml, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 140°C durante 20 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-40% EtOAc en hexanos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 8.5, 2H), 8.28 (d, J = 8.2, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 18.8, 9.2, 2H), 2.95 (d, J = 5.1, 2H), 2.80 (s, 2H). LC/MS-m/z +424,2 (M+H)⁺

[1258] Etapa 2 - Síntesis de 4-(4-morfolino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina: Se combinaron 4-(2-(4-nitrofenil)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,0800 g, 0,000189 mol), paladio sobre carbono 10% (0,1:0,9, paladio: negro de carbón, 0,1038 g), y metanol (20,0 ml, 0,494 mol) bajo N₂, a continuación se purgó con hidrógeno, se calentó a 65 °C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se añadió celite, se filtró a través celite, y se concentró. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, J = 8.6, 2H), 6.58 (d, J = 8.6, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 7H), 2.86 (d, J = 5.3, 2H), 2.67 (s, 3H). LC/MS-m/z +394,2 (M+H)⁺

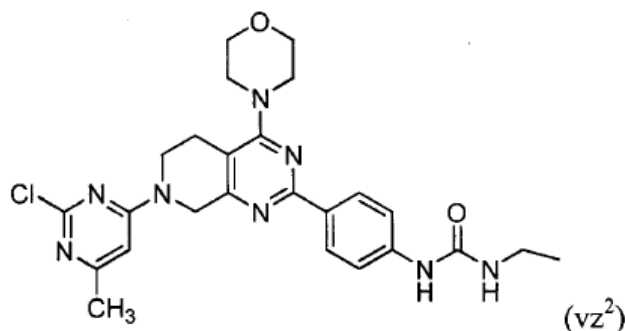
[1259] Etapa 3 - Síntesis del compuesto vy: A 4-(4-morfolino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0743 g, 0,189 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0494 ml, 0,284 mmol), seguido de isocianato de etilo (0,0224 ml, 0,285 mmol), se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0494 ml, 0,284 mmol) e isocianato de etilo (0,0224 ml, 0,285 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 6 horas. El LC-MS no mostró mejoras. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0988 ml, 0,567 mmol) e isocianato de etilo (0,0446 ml, 0,568 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0988 ml, 0,567 mmol) e isocianato de etilo (0,0446 ml, 0,568 mmol) y se agitó a 40°C durante 6 horas. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0988 ml, 0,567 mmol) e isocianato de etilo (0,0446 ml, 0,568 mmol) y se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0988 ml, 0,567 mmol) e isocianato de etilo (0,0446 ml, 0,568 mmol) y se agitó a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.45 (dt, J = 20.2, 7.3, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.87 (t, J = 5.2, 2H), 2.70 (d, J = 5.1, 2H), 1.05 (t, 3H). LC/MS-m/z +465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 437

[1260]



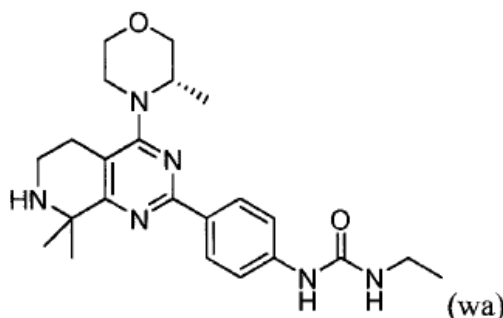
y



[1261] Síntesis de 1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vz^1); y 1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vz^2): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0506 g, 0,132 mmol) y 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (0,0360 g, 0,221 mmol), a continuación se añadieron N,N-dimetilformamida anhidra (0,910 ml, 11,8 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0456 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-100% EtOAc en heptano), y a continuación se purificó mediante HPLC. 1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vz^1): 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.53 - 3.41 (m, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.75 (t, J = 5.2, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +509,2 (M+H)⁺; 1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (vz^2): 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.77 (d, J = 4.6, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +509,2 (M+H)⁺

Ejemplo 438

[1262]



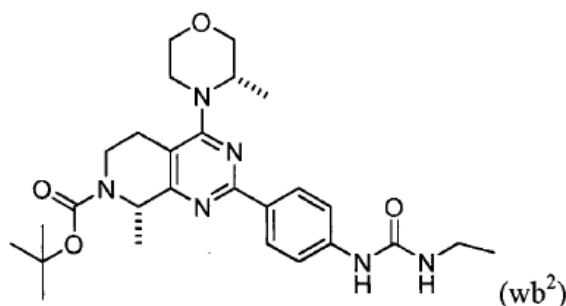
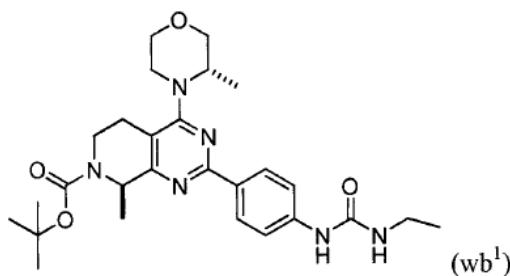
[1263] Síntesis de (S)-1-(4-(8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wa):

[1264] Etapa 1 - Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo: Se combinaron 2-cloro-8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,133 g, 0,000335 mol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenilborónico (0,1248 g, 0,0004301 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0378 g, 0,0000327 mol), carbonato de sodio (0,05327 g, 0,0005026 mol) y acetato de potasio (0,0548 g, 0,000558 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió acetónitrilo anhidro (2,800 ml, 0,05361 mol), seguido de agua desoxigenada (1,70 ml, 0,0944 mol), y se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.6, 1H), 4.11 (d, J = 6.7, 1H), 3.87 (d, J = 11.5, 1H), 3.69 (dd, J = 11.3, 2.6, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.40 (dd, J = 18.0, 8.2, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.64 (d, J = 4.0, 2H), 1.75 (d, J = 1.0, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +525,3 (M+H)⁺.

[1265] Etapa 2 - Síntesis del compuesto wa: A 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,0861 g, 0,000164 mol) en cloruro de metileno (2,00 ml, 0,0312 mol) se añadió ácido trifluoroacético (0,38 ml, 0,0049 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 4.02 (d, J = 6.9, 1H), 3.86 (d, J = 11.1, 1H), 3.70 (dd, J = 11.2, 2.5, 1H), 3.61 (t, J = 11.0, 2H), 3.44 (dd, J = 22.6, 9.4, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.55 (t, J = 5.1, 2H), 1.40 (d, J = 6.9, 6H), 1.22 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +425,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 439

[1266]



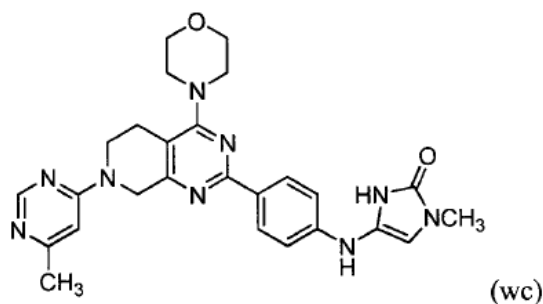
[1267] Síntesis de 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (wb¹); y 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (wb²):

[1268] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,4986 g, 1,352 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (13,0 ml, 1,60E2 mmol) a -78 °C se añadió gota a gota 1,6 M de n-butilitio en hexano (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos, a continuación se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,500 ml, 8,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se añadió H₂O, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-25% EtOAc en hexanos): LC/MS-m/z +383,2 (M+H)⁺.

[1269] Etapa 2 - Síntesis de los compuestos wb¹ y wb²: Se combinaron 2-cloro-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,288 g, 0,000752 mol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido)fenil]borónico (0,2685 g, 0,0009253 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0885 g, 0,0000766 mol), carbonato de sodio (0,1236 g, 0,001166 mol) y acetato de potasio (0,1260 g, 0,001284 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (6,50 ml, 0,124 mol), seguido de agua desoxigenada (3,80 ml, 0,211 mol), y se calentó a 90°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC: Diastereómero R (wb¹): ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (t, J = 5.6, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.14 (d, J = 6.8, 1H), 4.05 (dd, J = 10.6, 5.3, 1H), 3.87 (d, J = 10.3, 1H), 3.80 (dd, J = 11.2, 2.8, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 17.2, 9.2, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.5, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 9H), 1.07 (dt, J = 15.1, 7.3, 6H). LC/MS-m/z +511.3 (M+H)⁺; Diastereómero S (wb²): ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (t, J = 5.6, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.03 (dt, J = 16.0, 6.0, 3H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 8.8, 1H), 3.57 (dt, J = 11.5, 6.7, 2H), 3.17 (d, J = 5.2, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.44 (d, J = 15.2, 2H), 1.49 (d, J = 6.7, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 9H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +511,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 440

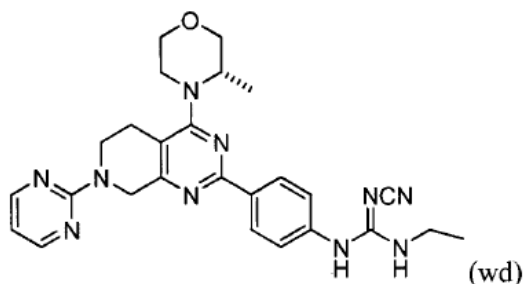
[1270]



[1271] Síntesis de 1-metil-4-(4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-imidazol-2(3H)-ona (wc): El compuesto wc se preparó de manera análoga a la descrita en el ejemplo 413: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.74 (d, J = 18.5, 1H), 4.64 (d, J = 18.2, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.87 (d, J = 12.0, 1H), 3.77 (d, J = 5.5, 1H), 3.70 (d, J = 8.4, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.1, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.7, 3H). LC/MS-m/z +515,2 (M+H) $^+$

Ejemplo 441

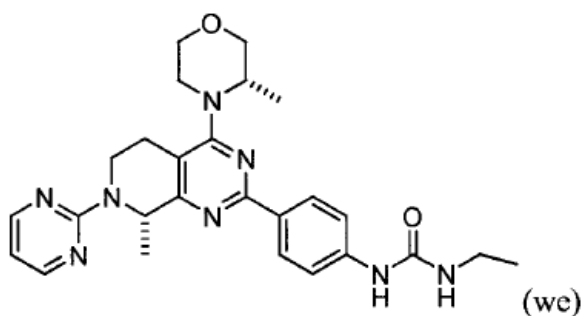
[1272]



[1273] Síntesis de (S)-2-ciano-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina (wd): Se combinaron (S)-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,0328 g, 0,0000813 mol), cianocarbonimidato de difenilo (0,0643 g, 0,000270 mol) y alcohol isopropílico (0,560 ml, 0,00732 mol), se calentó la mezcla a 90°C, y se agitó durante 6 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de etilamina (0,235 g, 0,00288 mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,566 ml, 0,00325 mol), se calentó a 50°C y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.7, 2H), 8.28 (d, J = 8.6, 2H), 7.35 (d, J = 8.6, 3H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 4.91 (d, J = 18.6, 1H), 4.75 (d, J = 18.6, 1H), 4.13 (dd, J = 12.1, 6.5, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.5, 3H), 1.12 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +499,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 442

[1274]



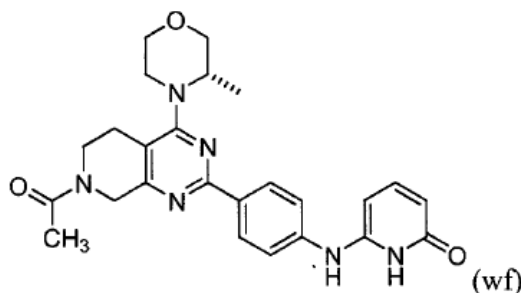
[1275] Síntesis de 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (we):

[1276] Etapa 1 - 1-Etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: A 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,068 g, 0,00013 mol) en cloruro de metileno (1,60 ml, 0,0250 mol) se añadió ácido trifluoroacético (0,31 ml, 0,0040 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +411,3 (M+H)⁺.

[1277] Etapa 2 - Síntesis del compuesto we: Se combinaron 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0225 g, 0,0000548 mol), 2-cloropirimidina (0,0131 g, 0,000114 mol), N,N-diisopropiletilamina (0,01910 ml, 0,0001096 mol) y N,N-dimetilformamida anhidra (0,600 ml, 0,00775 mol) y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 1 hora en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +489,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 443

[1278]



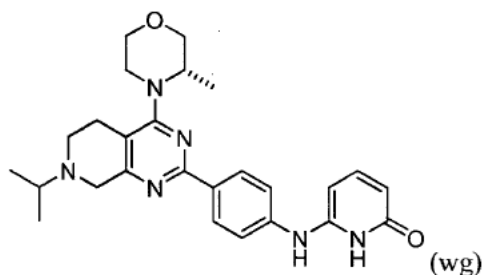
[1279] Síntesis de (S)-6-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (wf):

[1280] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona: A (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,100 g, 0,197 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0210 ml, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (4g, 0-5% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 3.5, 2H), 7.68 (dd, J = 8.8, 4.6, 2H), 7.54 (t, J = 7.8, 1H), 7.47 (d, J = 7.3, 2H), 7.39 (t, J = 7.3, 2H), 7.33 (d, J = 7.1, 1H), 6.47 (d, J = 7.8, 1H), 6.27 (d, J = 7.8, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.74 - 4.52 (m, 2H), 4.45 (d, J = 18.8, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (d, J = 11.5, 1H), 3.67 (dd, J = 33.8, 13.0, 6H), 2.75 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.12 (d, J = 1.9, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 3H). LC/MS-m/z +551,4 (M+H)⁺.

[1281] Etapa 2 - Síntesis del compuesto wf: Se combinaron (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,098 g, 0,00018 mol), paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9, Paladio:negro de carbón, 0,103 g), metanol anhidro (5,00 ml, 0,123 mol) y ácido acético (0,300 ml, 0,00528 mol) bajo nitrógeno, a continuación se purgó con hidrógeno, se calentó a 65°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través celite, se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.9, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.88 (d, J = 11.2, 1H), 3.82 - 3.56 (m, 5H), 3.44 (dd, J = 26.9, 16.5, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (t, J = 5.9, 3H). LC/MS-m/z +461,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 444

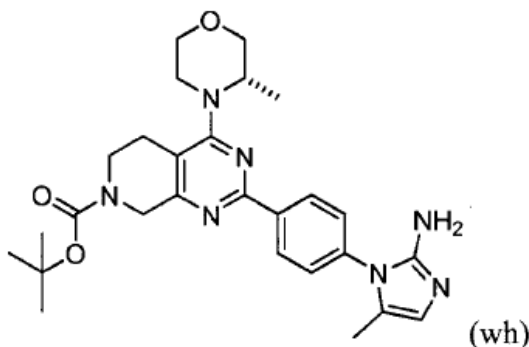
[1282]



[1283] Síntesis de (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (wg): El compuesto wg se sintetizó según la misma ruta del ejemplo 443. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.9, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.3, 1H), 4.13 (d, J = 6.6, 1H), 3.88 (d, J = 12.2, 1H), 3.65 (ddd, J = 30.6, 14.7, 6.5, 6H), 3.42 (d, J = 11.3, 1H), 2.87 (dt, J = 12.9, 6.4, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4, 3H), 1.08 (d, J = 6.5, 6H). LC/MS-m/z +461,3 (M+H) $^+$

Ejemplo 445

[1284]



[1285] Síntesis de 2-(4-(2-amino-5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (wh):

[1286] Etapa 1 - Síntesis de 1-(4-bromofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-amina: Se enfrió a 0°C nitrato de 1-(4-bromofenil)guanidina (0,992 g, 3,58 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12 ml, 150 mmol), a continuación se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (1,90 ml, 10,9 mmol), seguido de cloroacetona (0,258 ml, 3,24 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 días. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.0, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 3H). LC/MS-m/z +252,3 (M+H) $^+$.

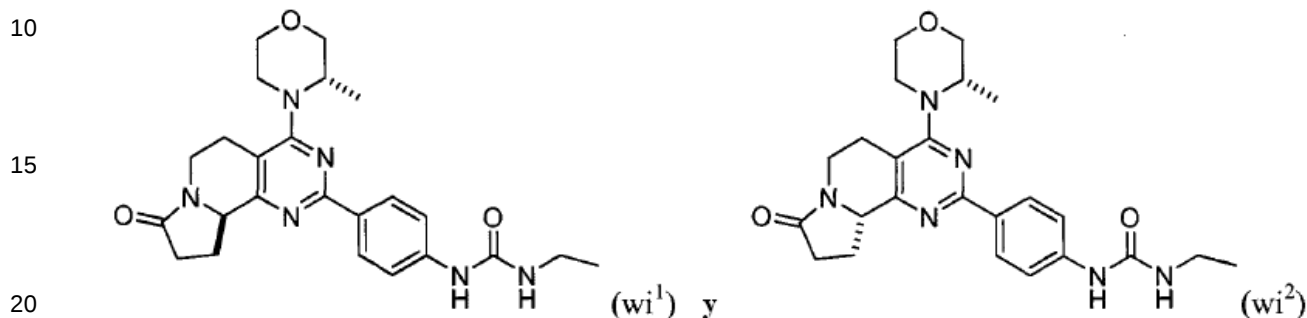
[1287] Etapa 2 - Síntesis de 5-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina: Se combinaron éster bispinacólico de boronato (0,216 g, 0,850 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,231 g, 0,283 mmol) y acetato de potasio (0,184 g, 1,87 mmol), se purgó la mezcla tres veces con nitrógeno, se añadió 1-(4-bromofenil)-5-metil-1H-imidazol-2-amina (0,138 g, 0,547 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (2,00 ml, 28,2 mmol), se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano. La fase acuosa se liofilizó, se emulsionó con MeOH al 10% en diclorometano, se filtró y se concentró. El material resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +218,0 (M+H) $^+$

[1288] Etapa 3 - Síntesis del compuesto wh: Se combinaron 5-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina (0,164 g, 0,000548 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paldio (0) (0,0931 g, 0,000806 mol), carbonato de sodio (0,0887 g, 0,000837 mol) y acetato de potasio (0,1061 g, 0,001081 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,219 g, 0,000594 mol) en acetonitrilo anhidro (4,60 ml, 0,0881 mol) y agua desoxigenada (2,80 ml, 0,155 mol) y la mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-5% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz,

DMSO) δ 8.38 (t, J = 8.8, 2H), 7.53 (d, J = 8.7, 2H), 6.62 (d, J = 1.0, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 (t, J = 15.6, 2H), 4.16 (d, J = 6.7, 1H), 3.89 (d, J = 10.8, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 5H), 3.45 (dd, J = 17.3, 7.1, 2H), 2.68 (d, J = 6.6, 2H), 1.99 (d, J = 0.9, 3H), 1.45 (d, J = 7.9, 9H), 1.27 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +506,3 (M+H)⁺

5 Ejemplo 446

[1289]



25 [1290] Síntesis de 1-etil-3-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (wi¹); y 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (wi²):

30 [1291] Etapa 1 - Síntesis de 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,5037 g, 1,366 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10,0 ml, 123 mmol) a -78°C se añadió gota a gota 1,6 M de n-butil litio en hexano (1,10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota bromuro de alilo (0,350 ml, 4,04 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua lentamente y a continuación la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-30% EtOAc en heptano).b LC/MS-m/z +409,1 (M+H)⁺

35 [1292] Etapa 2 - Síntesis de 2-cloro-8-(3-hidroxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,504 g, 0,00123 mol) en tetrahidrofurano anhidro (10,8 ml, 0,134 mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (6,16 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (6,16 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadieron 10 ml de H₂O₂ al 50% y 10 ml de NaOH 1 M y la mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +427,3 (M+H)⁺

45 [1293] Etapa 3 - Síntesis de 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-(3-oxopropil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: Se enfrió a 0°C 2-cloro-8-(3-hidroxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,387 g, 0,000906 mol) en cloruro de metileno anhidro (10,0 ml, 0,156 mol), a continuación se añadió clorocromiato de piridinio (0,423 g, 0,00196 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-50% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +425,1 (M+H)⁺

50 [1294] Etapa 4 - Síntesis del ácido 3-(7-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propanoico: A 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-(3-oxopropil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,193 g, 0,000454 mol) en alcohol terc-butílico anhidro (10,0 ml, 0,104 mol) se añadió 2,0 M de 2-metil-2-buteno en tetrahidrofurano (11,0 ml), a continuación se añadió clorito de sodio (0,132 g, 0,00146 mol) en agua (2,00 ml, 0,111 mol) y un volumen equivalente de tampón fosfato gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3 mediante la adición de HCl 1M, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano. El extracto combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +441,4 (M+H)⁺

55 [1295] Etapa 5 - Síntesis del ácido 3-(2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propanoico: Al ácido 3-(7-(terc-butoxicarbonil)-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propanoico (0,172 g, 0,000390 mol) en cloruro de metileno (5,00 ml, 0,0780 mol) se añadió ácido

trifluoroacético (0,90 ml, 0,012 mol) y se agitó durante 4 horas. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +341,1 (M+H)⁺.

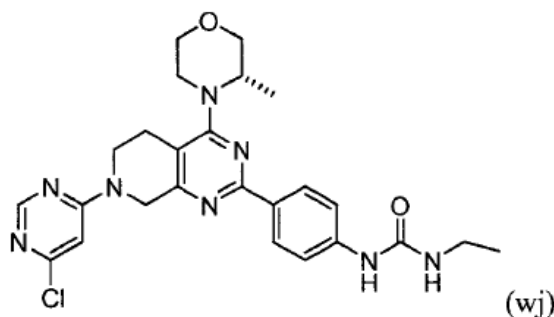
[1296] Etapa 6 - Síntesis de 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,10,10a-tetrahidropirido[3,4-g]indolizina-8(9H)-ona: Al ácido 3-(2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-8-il)propanoico (0,110 g, 0,000323 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (11,0 ml, 0,142 mol), se añadió PyBOP (0,546 g, 0,00105 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,282 ml, 0,00162 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH al 10% en diclorometano y agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +323,3 (M+H)⁺

[1297] Etapa 7 - Síntesis de los compuestos w¹ y w²: Se combinaron el éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenil]borónico (0,1127 g, 0,0003884 mol), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0382 g, 0,0000330 mol), carbonato de sodio (0,0584 g, 0,000551 mol) y acetato de potasio (0,0582 g, 0,000593 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,10,10a-tetrahidropirido[3,4-g]indolizina-8(9H)-ona (0,104 g, 0,000322 mol) en acetonitrilo anhidro (2,80 ml, 0,0536 mol), seguido de agua desoxigenada (1,60 ml, 0,0888 mol), y la mezcla de reacción se puso en microondas a 200 vatios, 120°C durante 30 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en heptano, cambiando a continuación a MeOH al 10% en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (w¹): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.68 (t, J = 8.2, 1H), 4.11 (dt, J = 18.0, 9.1, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.55 (ddd, J = 32.3, 16.4, 6.7, 3H), 3.13 (ddd, J = 14.1, 10.8, 6.2, 2H), 2.91 (t, J = 10.1, 1H), 2.80 - 2.56 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 19.2, 9.7, 1H), 1.10 - 1.01 (m, 6H). LC/MS-m/z +451.2 (M+H)⁺; y

[1298] Diastereómero S (w²): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (t, J = 5.6, 1H), 4.66 (t, J = 8.1, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 5.2, 1H), 3.97 (d, J = 6.5, 1H), 3.85 (d, J = 11.2, 2H), 3.70 (t, J = 10.2, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.28 (d, J = 11.4, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.5, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 21.1, 8.9, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.20 (m, 1H), 1.86 (dt, J = 20.1, 9.9, 1H), 1.45 (d, J = 6.7, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 3H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 447

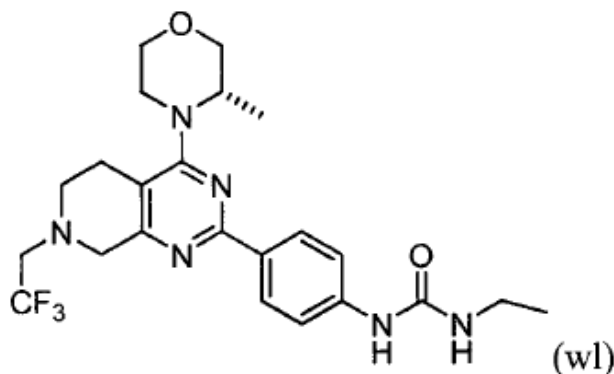
[1299]



[1300] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wj): Se combinaron (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,196 g, 0,376 mmol), 4,6-dicloropirimidina (0,112 g, 0,752 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,150 ml, 0,861 mmol) y N,N-dimetilformamida anhidra (1,1 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se puso en el microondas a 200 vatios, 120°C durante 20 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.50 (d, J = 8.7, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.20 (t, J = 5.6, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (d, J = 9.4, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (dt, J = 25.7, 10.3, 4H), 3.43 (t, J = 12.6, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.7, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +509,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 448

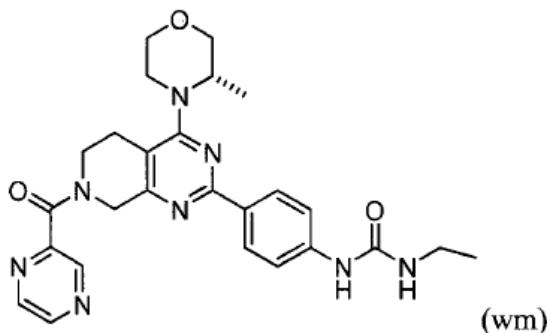
[1301]



[1302] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (wl): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,139 g, 0,341 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,40 ml, 31,0 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0892 ml, 0,512 mmol), seguido de isocianato de etilo (0,0402 ml, 0,512 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0892 ml, 0,512 mmol) e isocianato de etilo (0,0402 ml, 0,512 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (t, J = 5.6, 1H), 4.14 (d, J = 6.5, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 3H), 3.73 - 3.56 (m, 4H), 3.42 (q, J = 10.1, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 10.9, 5.3, 1H), 2.82 (dd, J = 11.3, 5.9, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +479,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 449

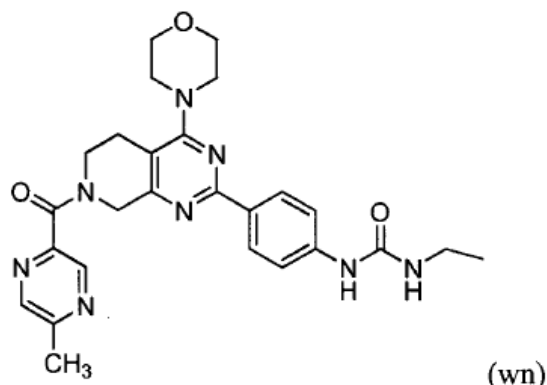
[1303]



[1304] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (wm): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,085 g, 0,00021 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 0,0129 mol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1120 ml, 0,0006430 mol) enfriada a 0°C, se añadió cloruro de pirazin-2-carbonilo (0,0508 g, 0,000356 mol), se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.95 (dd, J = 8.4, 1.3, 1H), 8.81 (dd, J = 7.1, 2.5, 1H), 8.75 (d, J = 3.9, 1H), 8.68 (d, J = 15.6, 1H), 8.17 (dd, J = 43.7, 8.7, 2H), 7.48 (dd, J = 25.1, 8.8, 2H), 6.18 (dt, J = 11.1, 5.6, 1H), 4.85 (d, J = 18.5, 1H), 4.72 (d, J = 7.4, 1H), 4.11 (d, J = 5.5, 1H), 3.88 (d, J = 9.3, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 6H), 3.43 (t, J = 12.3, 1H), 3.11 (dq, J = 14.5, 7.2, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (q, J = 7.3, 3H). LC/MS-m/z +503,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 450

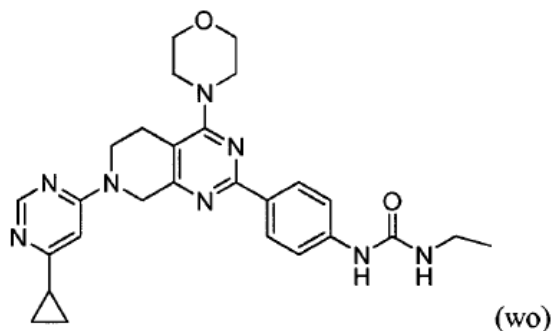
[1305]



[1306] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(5-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (wn): Al ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (0,0490 g, 0,000355 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,80 ml, 0,0232 mol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0547 g, 0,000405 mol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0797 g, 0,000416 mol), a continuación seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,114 ml, 0,000654 mol) y a continuación 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1007 g, 0,0002633 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró al vacío, se lavó con DMF y a continuación se lavó con agua. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (d, J = 3.3, 1H), 8.64 (d, J = 12.5, 2H), 8.26 - 8.10 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 18.5, 8.7, 2H), 6.15 (dd, J = 13.1, 5.8, 1H), 4.74 (d, J = 15.5, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.71 (dd, J = 14.7, 4.6, 5H), 3.48 (d, J = 3.9, 4H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.75 (d, J = 13.1, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.06 (dd, J = 12.5, 7.1, 3H). LC/MS-m/z +503.2 (M+H) $^+$,

Ejemplo 451

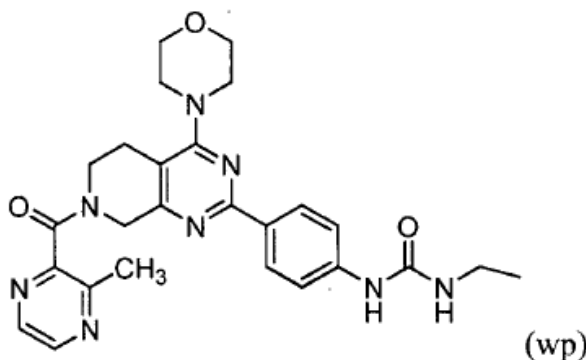
[1307]



[1308] Síntesis de 1-(4-(7-(6-ciclopropilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wo): Se combinaron 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0597 g, 0,156 mmol), 4-cloro-6-ciclopropilpirimidina (0,046 g, 0,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,0570 ml, 0,327 mmol), y N,N-dimetilformamida anhidra (0,84 ml, 11 mmol), la mezcla de reacción se puso en un microondas a 200 vatios, 120°C durante 20 minutos en un microondas CEM. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 2H), 7.50 (d, J = 8.8, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.21 (t, J = 5.5, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (d, J = 4.5, 4H), 3.48 (d, J = 4.3, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 1.02 - 0.88 (m, 4H). LC/MS-m/z +501.2 (M+R) $^+$.

Ejemplo 452

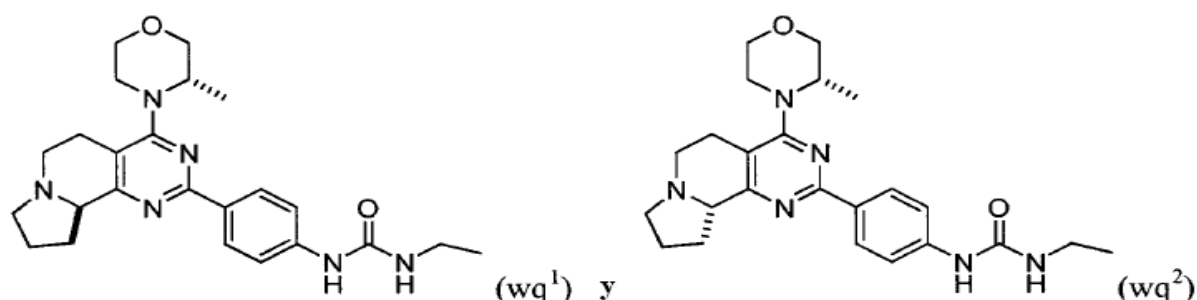
[1309]



[1310] Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(3-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (wp): A ácido 3-metilpirazin-2-carboxílico (0,0501 g, 0,000363 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,80 ml, 0,0232 mol) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,0580 g, 0,000429 mol), seguido de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,0765 g, 0,000399 mol), a continuación, seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,1150 ml, 0,0006602 mol) y a continuación 1-metil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,1021 g, 0,0002670 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.73 - 8.60 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 43.9, 8.8, 2H), 7.47 (dd, J = 25.7, 8.8, 2H), 6.22 - 6.10 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.90 (t, J = 5.3, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 3.56 - 3.37 (m, 6H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.06 (q, J = 7.3, 3H). LC/MS-m/z +503,2 (M+H)⁺

Ejemplo 453

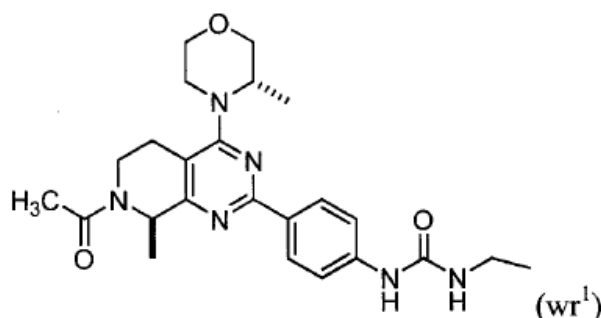
[1311]



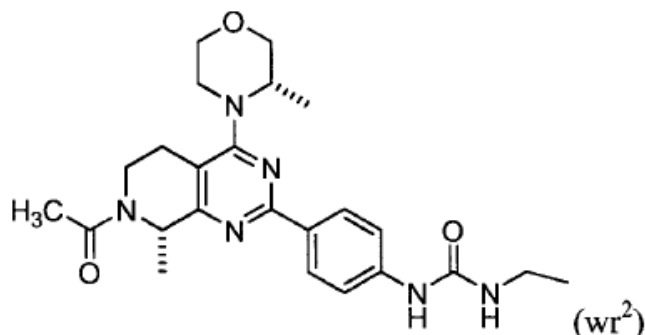
[1312] Síntesis de 1-etil-3-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (wq¹); y 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (wq²): Se combinaron éster pinacólico del ácido [4-etilureido)fenil]borónico (0,287 g, 0,000989 mol) (3S)-4-(2-cloro-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-4-il)-3-metilmorfolina (0,251 g, 0,000813 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04696 g, 4,064E-5 mol), carbonato de sodio (0,138 g, 0,00130 mol) y acetato de potasio (0,145 g, 0,00148 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (7,00 ml, 0,134 mol), seguido de agua desoxigenada (4,00 ml, 0,222 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,062 g, 0,000054 mol), carbonato de sodio (0,059 g, 0,00056 mol), acetato de potasio (0,061 g, 0,00062 mol), acetonitrilo (3,50 ml, 0,0670 mol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (wq¹): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (t, J = 9.2, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.86 (d, J = 11.2, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 15.5, 7.5, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.6, 3H), 1.12 (t, J = 7.2, 2H). LC/MS-m/z +437.2 (M+H)⁺; Diastereómero S (wq²): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.17 (t, J = 5.3, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.87 (d, J = 11.2, 1H), 3.77 (d, J = 7.7, 1H), 3.64 (dd, J = 19.2, 10.4, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 14.5, 8.1, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.69 (d, J = 10.8, 1H), 2.35 (d, J = 8.5, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.6, 3H), 1.07 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +437.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 454

[1313]



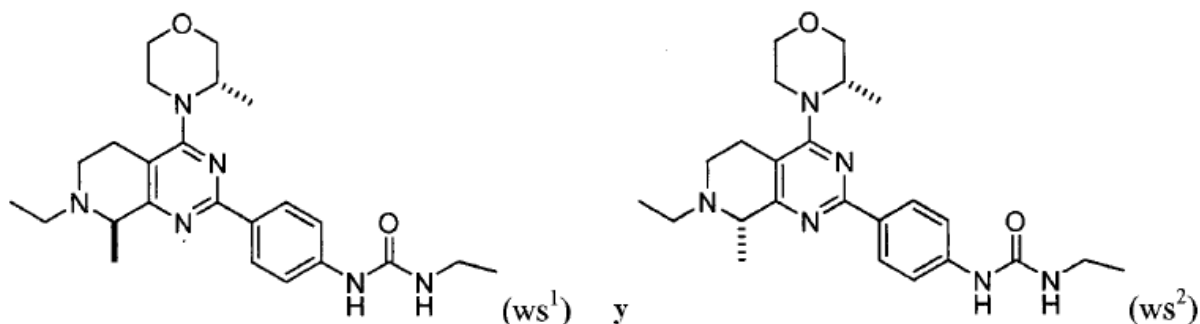
y



[1314] Síntesis de 1-(4-((R)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wr^1); y 1-(4-((S)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wr^2): A 1-etil-3-(4-(8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,172 g, 0,419 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,219 ml, 1,26 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0448 ml, 0,630 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (wr^1): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6, 2H), 7.48 (d, J = 8.6, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.88 (d, J = 12.3, 2H), 3.71 (d, J = 10.8, 1H), 3.58 (dd, J = 23.8, 11.1, 2H), 3.13 (dd, J = 13.5, 6.4, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.71 (t, J = 14.7, 1H), 2.38 (d, J = 39.3, 1H), 2.12 (d, J = 6.4, 3H), 1.58 (d, J = 6.8, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.2, 3H), 1.06 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +453,2 (M+H) $^+$; y

[1315] Diastereómero S (wr^2): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 3.7, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.23 (t, J = 5.4, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.91 (d, J = 29.0, 2H), 3.80 (d, J = 11.3, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 16.3, 7.5, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 5H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 1H), 2.13 (d, J = 9.6, 3H), 1.59 (d, J = 6.8, 1H), 1.45 (d, J = 6.9, 2H), 1.16 (t, J = 7.2, 6H), 1.11 - 1.00 (m, 6H).

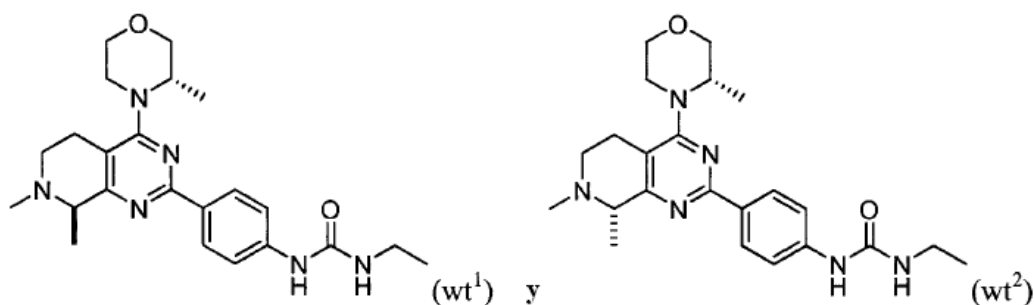
Ejemplo 455

[1316]

[1317] Síntesis de 1-etil-3-(4-((R)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea ($ws1$); y 1-etil-3-(4-((S)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea ($ws2$): A (1-etil-3-(4-(8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,172 g, 0,419 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) a 0°C se añadió acetaldehído (0,0236 ml, 0,420 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,182 g, 0,859 mmol), seguido de ácido acético (0,0476 ml, 0,838 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se redisolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) enfrida a 0°C, a continuación se añadió acetaldehído (0,0236 ml, 0,420 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,181 g, 0,854 mmol), seguido de ácido acético (0,0476 ml, 0,837 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de

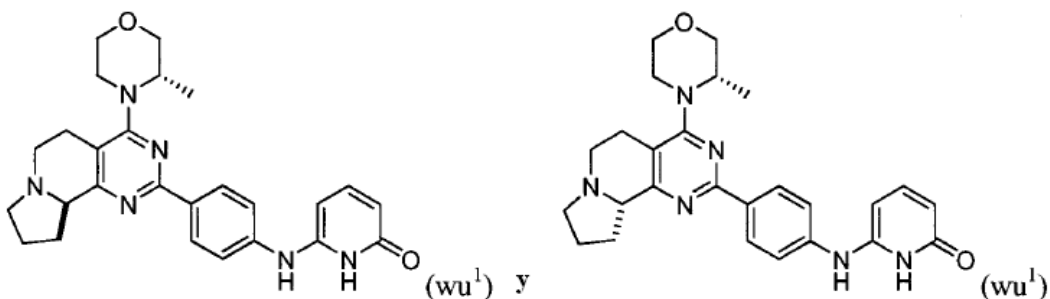
reacción se diluyó con NaOH 1M, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (ws1): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (t, J = 5.6, 1H), 4.12 (d, J = 6.7, 1H), 3.87 (d, J = 11.1, 1H), 3.73 (dd, J = 11.3, 2.7, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.80 (dq, J = 14.5, 7.3, 1H), 2.67 (t, J = 7.4, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.6, 3H), 1.18 (d, J = 6.6, 3H), 1.14 (t, J = 7.2, 3H), 1.06 (t, 3H). LC/MS-m/z +439.3 (M+H) $^+$; y Diastereómero S (ws2): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (t, J = 5.5, 1H), 4.08 (d, J = 6.7, 1H), 3.86 (d, J = 11.3, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 5H), 3.39 (d, J = 11.4, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 11.6, 4.7, 1H), 2.74 (dq, J = 14.3, 7.2, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6, 3H), 1.29 (d, J = 6.6, 3H), 1.13 (t, J = 7.2, 3H), 1.07 (t, 3H).

Ejemplo 456

[1318]

[1319] Síntesis de 1-(4-((R)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wt 1); y 1-(4-((S)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wt 2): Los compuestos wt 1 y wt 2 se prepararon de una manera similar a la descrita en el ejemplo 455. Diastereómero R (wt 1): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (t, J = 5.5, 1H), 4.14 (d, J = 6.7, 1H), 3.87 (d, J = 10.8, 1H), 3.77 (dd, J = 11.3, 2.7, 1H), 3.66 - 3.37 (m, 6H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (d, J = 11.1, 1H), 2.82 (t, J = 12.6, 1H), 2.38 (d, J = 12.9, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.6, 3H), 1.19 (t, J = 7.2, 3H), 1.12 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +425.2 (M+H) $^+$; Diastereómero S (wt 2): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 4.05 (d, J = 6.9, 1H), 3.86 (d, J = 10.2, 1H), 3.77 (d, J = 13.5, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 15.0, 9.1, 1H), 2.41 (d, J = 12.5, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.6, 3H), 1.38 (d, J = 6.7, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 7H). LC/MS-m/z +425.2 (M+H) $^+$

Ejemplo 457

[1320]

[1321] Síntesis de 6-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (wu 1); y 6-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (wu 2):

[1322] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-8-(3-hidroxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato

de terc-butilo (7,042 g, 0,01722 mol) en tetrahidrofurano anhidro (126,0 ml, 1,553 mol) a 0°C se añadió catecolborano (9,00 ml, 0,0844 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió 1,0 M de complejo de borano-THF en tetrahidrofurano (52,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente. LC-MS muestra aproximadamente el 50% de conversión. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió 1,0 M de complejo de borano-THF en tetrahidrofurano (34,0 ml) gota a gota, se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió peróxido de hidrógeno al 50% y 100m L de NaOH 1M, se agitó durante 1 hora, a continuación se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (120g, 0-100% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +427,1 (M+H)⁺

[1323] Etapa 2 - Síntesis de 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-(3-(metilsulfonilo)propil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo:

[1324] Se enfrió a 0°C 2-cloro-8-(3-hidroxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,999 g, 0,004682 mol) en cloruro de metileno anhidro (27,0 ml, 0,422 mol), se añadió trietilamina (1,30 ml, 0,00933 mol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,52 ml, 0,0067 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (80g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +505,1 (M+H)⁺

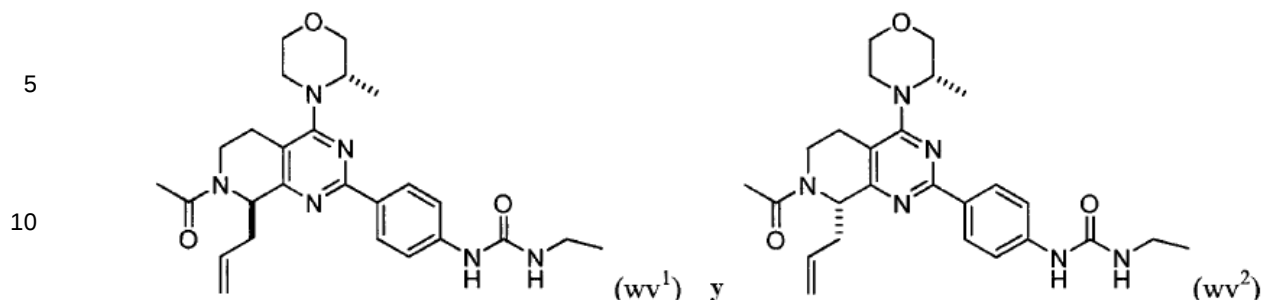
[1325] Etapa 3 - Síntesis de (3S)-4-(2-cloro-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-4-il)-3-metilmorfolina: A 2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-(3-(metilsulfonilo)propil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,915 g, 0,003792 mol) en cloruro de metileno anhidro (22,0 ml, 0,343 mol) a 0°C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (9,00 ml, 0,117 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se bombeó al vacío, se secó, a continuación se redisolvió en cloruro de metileno anhidro (110,0 ml, 1,716 mol), se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota trietilamina (1,80 ml, 0,0129 mol), se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gota a gota trietilamina (1,80 ml, 0,0129 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (80g, 0-10% MeOH en diclorometano). La mezcla de reacción se redisolvió con MeOH al 10% en diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. LC/MS-m/z +309,3 (M+H)⁺

[1326] Etapa 4 - Síntesis de 6-(Benciloxi)-N-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)piridin-2-amina: Se combinaron (3S)-4-(2-cloro-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-4-il)-3-metilmorfolina (0,2513 g, 0,0008138 mol), 6-(benciloxi)-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,397 g, 0,000987 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,088 g, 0,000076 mol), carbonato de sodio (0,131 g, 0,00124 mol) y acetato de potasio (0,135 g, 0,00138 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (7,00 ml, 0,134 mol), seguido de agua desoxigenada (4,00 ml, 0,222 mol), se calentó a 120°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 8.6, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 3.7, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 13.0, 5.9, 3H), 7.32 (t, J = 7.2, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.8, 1H), 6.31 (d, J = 7.9, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.95 (d, J = 11.2, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 3H), 3.66 (dd, J = 11.2, 2.9, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.16 - 2.91 (m, 2H), 2.82 (d, J = 10.7, 2H), 2.61 (dd, J = 29.9, 11.8, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.6, 1H), 1.26 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +549,4 (M+H)⁺

[1327] Etapa 5 - Síntesis de los compuestos wu¹ y wu²: Se purgó el 6-(benciloxi)-N-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)piridin-2-amina bajo nitrógeno, a continuación se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (2:8, hidróxido de paladio: negro de carbón, 0,189 g), seguido de metanol anhidro (7,00 ml, 173 mmol), ácido acético (0,70 ml, 12 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (7,00 ml, 86,3 mmol), se purgó con hidrógeno, se calentó a 65°C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través de celite, se concentró, se purificó mediante HPLC y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (wu¹): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.9, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.8, 1H), 4.07 (d, J = 6.9, 1H), 3.87 (d, J = 11.8, 1H), 3.77 (d, J = 7.6, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (d, J = 6.1, 2H), 2.69 (d, J = 7.9, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +459,2 (M+H)⁺; Diastereómero S (wu²): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.9, 1H), 6.30 (d, J = 6.3, 1H), 5.99 (d, J = 7.9, 1H), 4.11 (d, J = 6.5, 1H), 3.87 (d, J = 11.0, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, J = 4.8, 2H), 2.97 (dd, J = 14.1, 10.4, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 16.4, 6.9, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.20 (t, J = 11.0, 3H).

Ejemplo 458

[1328]



[1329] Síntesis de 1-(4-((R)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wv^1); y 1-(4-((S)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (wv^2):

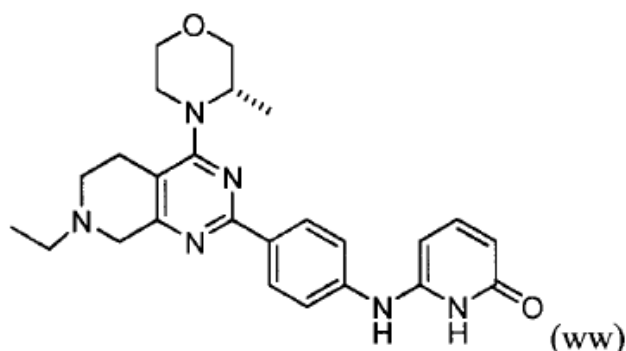
[1330] Etapa 1 - 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: Se combinaron 8-alil-2-cloro-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,3636 g, 0,0033346 mol) (del ejemplo 446), éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenil]borónico (1,192 g, 0,004108 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,339 g, 0,000293 mol), carbonato de sodio (0,543 g, 0,00512 mol) y acetato de potasio (0,534 g, 0,00544 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió acetronitrilo anhidro (29,0 ml, 0,555 mol), seguido de agua desoxigenada (16,0 ml, 0,888 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-5% MeOH en diclorometano) para proporcionar el producto deseado. LC/MS-m/z +537,4 (M+H)⁺

[1331] Etapa 2 - Síntesis de 1-(4-(8-Alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea: A 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,624 g, 0,003026 mol) en cloruro de metileno (18,0 ml, 0,281 mol) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (7,00 ml, 0,0908 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El LC-MS muestra que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R-alilo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 5.91 (td, J = 17.2, 7.2, 1H), 5.07 (dd, J = 24.7, 13.7, 2H), 4.09 (d, J = 7.0, 1H), 3.87 (d, J = 11.0, 2H), 3.76 (d, J = 8.6, 1H), 3.58 (dd, J = 19.7, 9.3, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.12 (dt, J = 12.9, 5.6, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 15.0, 7.5, 3H), 1.12 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.93 (t, J = 7.1, 1H). LC/MS-m/z +437,2 (M+H)⁺; y Diastereómero S-alilo ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 5.92 (td, J = 17.1, 7.1, 1H), 5.08 (dd, J = 24.0, 13.5, 2H), 4.03 (d, J = 6.4, 1H), 3.85 (t, J = 10.0, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.68 (d, J = 4.7, 2H), 2.43 (dd, J = 18.9, 11.4, 2H), 1.34 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H).

[1332] Etapa 4 - Síntesis de los compuestos wv^1 y wv^2 : 1-(4-(8-Alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (1,253 g, 2,870 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (15,0 ml, 194 mmol) se enfrió a 0°C, a continuación se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,500 ml, 8,611 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,31 ml, 4,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (120g, 0-5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC. Se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (wv^1): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 3.2, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (ddd, J = 34.3, 17.1, 7.6, 1H), 5.37 (dd, J = 9.2, 4.1, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.70 (t, J = 11.1, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 34.7, 13.2, 2H), 2.68 (ddd, J = 23.1, 18.5, 9.0, 2H), 2.42 (dd, J = 14.4, 7.2, 2H), 2.09 (d, J = 16.1, 3H), 1.45 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.93 (t, J = 7.1, 2H). LC/MS-m/z +479.2 (M+H)⁺; y Diastereómero S (wv^2): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 4.2, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.03 - 5.67 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 9.1, 4.1, 1H), 5.20-4.93 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 22.7, 10.4, 2H), 3.80 (d, J = 10.7, 1H), 3.62 (d, J = 10.3, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (d, J = 11.5, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 27.1, 12.9, 2H), 2.81 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.10 (d, J = 12.9, 3H), 1.14-1.01 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.1, 1H).

Ejemplo 459

[1333]



[1334] Síntesis de (S)-6-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (ww):

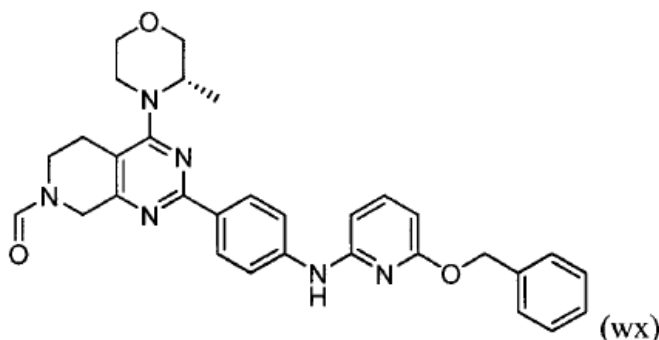
[1335] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona: A (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,202 g, 0,397 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,2 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0420 ml, 0,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +549,1 (M+H)⁺

[1336] Etapa 2 - (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina: A (S)-1-(2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,1732 g, 0,0003145 mol) en tetrahidrofurano anhidro (2,4 ml, 0,030 mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió HCl 1M hasta que se para el burbujeo en la mezcla de reacción, a continuación se añadió NaOH 1M hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +537,4 (M+H)⁺.

[1337] Etapa 3 - Síntesis del compuesto ww: Se purgó (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,082 g, 0,15 mmol) bajo nitrógeno, a continuación se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (2:8, hidróxido de paladio:negro de carbón, 0,065 g), seguido de metanol anhidro (2,20 ml, 54,3 mmol), ácido acético (0,21 ml, 3,7 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (2,20 ml, 27,1 mmol), se purgó con hidrógeno, se calentó a 40°C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través de celite, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.9, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.1, 1H), 4.14 (d, J = 5.9, 1H), 3.89 (d, J = 10.8, 1H), 3.72 (d, J = 8.7, 1H), 3.63 (d, J = 12.3, 4H), 3.45 (dd, J = 32.9, 14.4, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 - 2.47 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.12 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +447,2 (M+H)⁺

Ejemplo 460

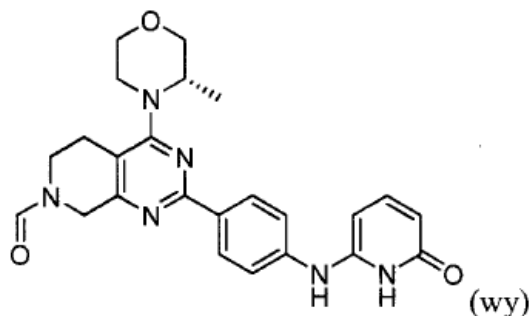
[1338]



[1339] Síntesis de (S)-2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (wx): Se combinaron (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,2684 g, 0,5277 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,226 g, 0,704 mmol) y ácido fórmico (0,0294 ml, 0,779 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (2,20 ml, 28,4 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,507 ml, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 7.4, 5.2, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.9, 1H), 7.47 (d, J = 7.7, 2H), 7.39 (t, J = 7.5, 2H), 7.32 (t, J = 7.2, 1H), 6.47 (d, J = 7.9, 1H), 6.27 (d, J = 7.7, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.58 (dt, J = 18.2, 12.9, 2H), 4.41 (d, J = 19.0, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89 (d, J = 11.5, 1H), 3.80 - 3.51 (m, 5H), 3.44 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 3H). LC/MS-m/z +537,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 461

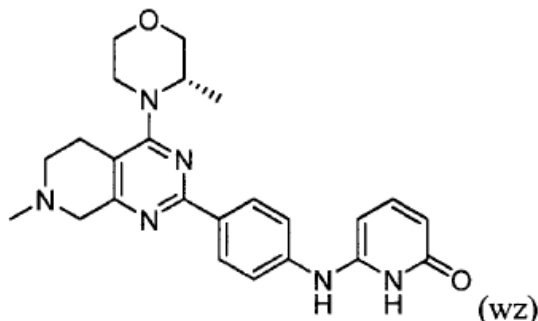
[1340]



[1341] Síntesis de (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido [3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (wy): Se combinaron (S)-2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (0,066 g, 0,00012 mol), paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9, paladio:negro de carbón, 0,094 g), metanol anhidro (3,30 ml, 0,0815 mol) y ácido acético (0,21 ml, 0,0037 mol) bajo nitrógeno, a continuación se purgó con hidrógeno, se calentó a 40°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través celite, se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.31 - 8.16 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.8, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.00 (d, J = 8.1, 1H), 4.69 - 4.39 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.4, 2H), 3.89 (d, J = 11.1, 1H), 3.75 - 3.38 (m, 4H), 3.18 (d, J = 4.4, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.66 (d, J = 12.1, 1H), 1.27 (t, J = 6.4, 3H). LC/MS-m/z +447,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 462

[1342]



[1343] Síntesis de (S)-6-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (wz):

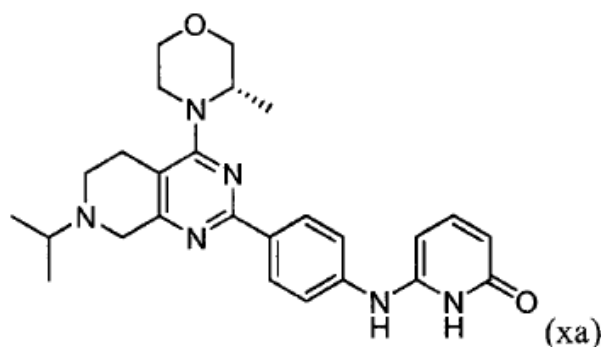
[1344] Etapa 1 - Síntesis de (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina: A (S)-2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído (0,183 g, 0,000341 mol) en tetrahidrofurano anhidro (2,50 ml, 0,0308

mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (1,00 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió HCl 1M hasta que se detiene el burbujeo en la mezcla de reacción, a continuación se añadió NaOH 1M hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-50% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +523,4 (M+H)⁺.

[1345] Etapa 2 - Síntesis del compuesto wz: Se purgó (S)-6-(benciloxi)-N-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)piridin-2-amina (0,099 g, 0,19 mmol) bajo nitrógeno, a continuación se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (2:8, hidróxido de paladio:negro de carbón, 0,0927 g), seguido de metanol anhidro (2,80 ml, 69,1 mmol), ácido acético (0,26 ml, 4,6 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (2,80 ml, 34,5 mmol), se purgó con hidrógeno, se calentó a 40°C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través de celite, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.9, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.6, 1H), 4.13 (d, J = 6.8, 1H), 3.89 (d, J = 11.3, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 21.7, 11.0, 4H), 3.44 (d, J = 17.4, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS-m/z +433,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 463

[1346]



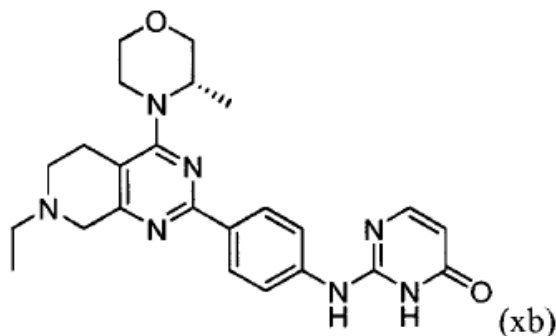
[1347] Síntesis de (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona (xa):

[1348] Etapa 1 - Síntesis de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina: A (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (0,193 g, 0,379 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,193 ml, 1,11 mmol), seguido de yoduro de isopropilo (0,0760 ml, 0,760 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +552,4 (M+H)⁺.

[1349] Etapa 2 - Síntesis del compuesto xa: Se purgó bajo nitrógeno (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (0,186 g, 0,337 mmol), a continuación se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (2:8, hidróxido de paladio:negro de carbón, 0,14 g), seguido de metanol anhidro (4,85 ml, 1,20E2 mmol), ácido acético (0,46 ml, 8,1 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (4,85 ml, 59,8 mmol), se purgó con hidrógeno, se calentó a 40°C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través de celite, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5, 2H), 5.86 (d, J = 5.7, 1H), 4.14 (d, J = 6.4, 1H), 3.87 (d, J = 11.3, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 7H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.88 (dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.6, 3H), 1.08 (d, J = 6.5, 6H). LC/MS-m/z +462,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 464

[1350]



[1351] Síntesis de (S)-2-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona (xb):

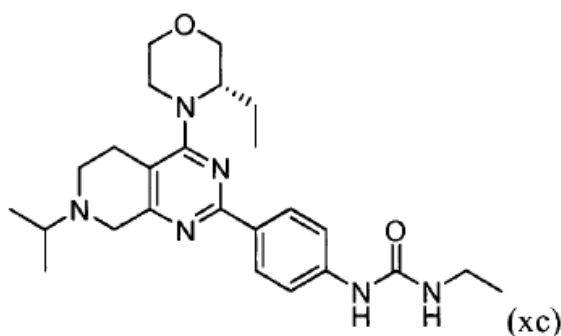
[1352] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(2-(4-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona: A (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (0,223 g, 0,438 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,3 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0468 ml, 0,658 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-8% MeOH en diclorometano). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (t, J = 9.1, 2H), 8.19 (d, J = 5.6, 1H), 7.69 (t, J = 7.9, 2H), 7.46 (d, J = 7.2, 2H), 7.37 (dt, J = 21.2, 6.9, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 32.7, 18.4, 3H), 3.87 - 3.45 (m, 7H), 2.70 (t, J = 14.9, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.41- 1.30 (m, 3H). LC/MS-m/z +552,2 (M+H) $^+$

[1353] Etapa 2 - Síntesis de (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina: A (S)-1-(2-(4-(4-(benciloxi)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,223 g, 0,000405 mol) en tetrahidrofurano anhidro (5,00 ml, 0,0616 mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (1,20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió HCl 1M hasta que se detiene el burbujeo de la mezcla de reacción, a continuación se añadió NaOH 1M hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-50% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +538,1 (M+H) $^+$.

[1354] Etapa 3 - Síntesis del compuesto xb: Se purgó (S)-4-(benciloxi)-N-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (0,066 g, 0,12 mmol) bajo nitrógeno, a continuación se añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (2:8, hidróxido de paladio:negro de carbón, 0,101 g), seguido de metanol anhidro (3,6 ml, 89 mmol), ácido acético (0,18 ml, 3,2 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3,6 ml, 44 mmol), se purgó con hidrógeno, se calentó a 40°C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través celite, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.7, 2H), 7.77 (t, J = 9.4, 3H), 5.85 (d, J = 5.9, 1H), 4.15 (d, J = 6.5, 1H), 3.87 (d, J = 10.8, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 16.9, 7.9, 4H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.6, 3H), 1.11 (t, J = 7.1, 3H). LC/MS-m/z +448,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 465

[1355]



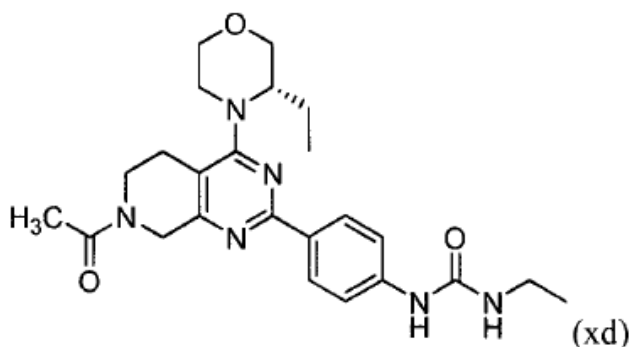
[1356] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xc):

[1357] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea: A 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,660 g, 0,003251 mol) en cloruro de metileno (20,0 ml, 0,312 mol) se añadió ácido trifluoroacético (5,00 ml, 0,0649 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en MeOH al 10% MeOH en diclorometano, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo 8 veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.14 (t, J = 5.5, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 20.5, 8.7, 2H), 3.55 (t, J = 11.1, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.74 (t, J = 8.2, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.82 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +411,2 (M+H)⁺

[1358] Etapa 2 - Síntesis del compuesto xc: A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,097 g, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,30 ml, 16,8 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1270 ml, 0,7291 mmol), seguido de yoduro de isopropilo (0,0488 ml, 0,488 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.85 (d, J = 10.7, 1H), 3.77 (d, J = 11.4, 1H), 3.68 (t, J = 13.3, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (t, J = 11.0, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 2.57 (d, J = 15.4, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5, 9H), 0.94 (t, J = 6.3, 1H), 0.82 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +453,2 (M+H)⁺

Ejemplo 466

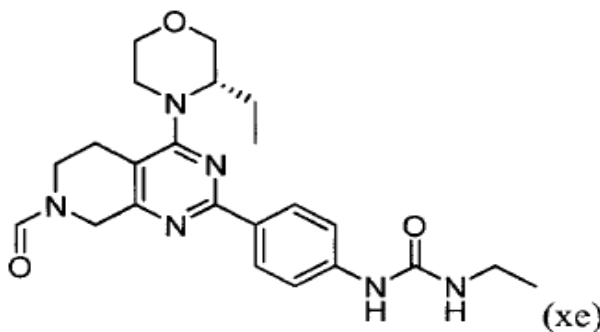
[1359]



[1360] Síntesis de (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xd): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,251 g, 0,611 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3,00 ml, 38,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,310 ml, 1,78 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0650 ml, 0,913 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6, 2H), 7.48 (d, J = 7.9, 2H), 6.22 (d, J = 6.1, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 82.7, 18.2, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.85 (d, J = 11.1, 1H), 3.78 (d, J = 11.6, 1H), 3.67 (d, J = 7.4, 2H), 3.45 (dd, J = 38.1, 25.8, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 47.0, 37.1, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 27.5, 13.8, 7.0, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.83 (dd, J = 12.0, 7.4, 3H). LC/MS-m/z +453,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 467

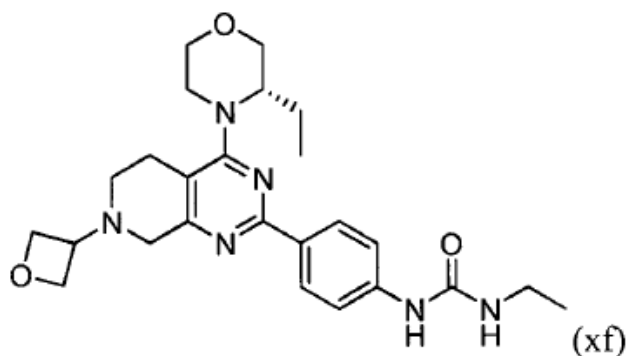
[1361]



[1362] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-formil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xe): Se combinaron (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,248 g, 0,604 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,263 g, 0,819 mmol) y ácido fórmico (0,0346 ml, 0,917 mmol), a continuación se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (2,50 ml, 32,3 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,583 ml, 3,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, J = 20.5, 1H), 8.17 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.1, 1H), 4.64 (dd, J = 18.2, 11.9, 1H), 4.41 (dd, J = 73.9, 18.2, 1H), 3.91 (d, J = 17.0, 1H), 3.84 (d, J = 11.1, 1H), 3.76 (dd, J = 15.6, 12.5, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.36 (m, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.58 (m, 2H), 1.91 - 1.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.89 - 0.77 (m, 3H). LC/MS-m/z +439.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 468

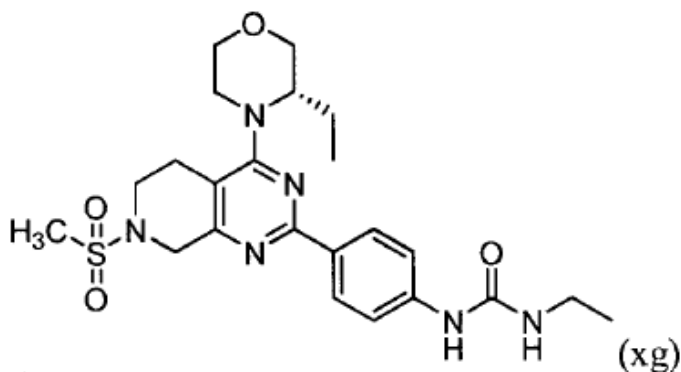
[1363]



[1364] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xf): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0500 g, 0,122 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,593 ml, 7,66 mmol) a 0°C se añadió 3-oxetanona (0,00881 ml, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 minutos, a continuación se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,05163 g, 0,2436 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través un filtro de disco y se purificó mediante HPLC. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 4.64 (t, J = 6.2, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.86 (d, J = 10.7, 1H), 3.78 (d, J = 11.2, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.55 (t, J = 10.9, 1H), 3.43 (d, J = 10.4, 1H), 3.35 (d, J = 17.0, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.68 (d, J = 11.2, 1H), 2.60 (d, J = 15.2, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.83 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +467,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 469

[1365]

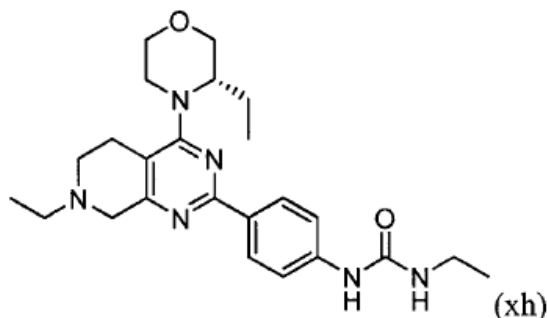


[1366] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xg): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0499 g, 0,122 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,60 ml, 7,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0636 ml, 0,365 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,01410 ml, 0,1822 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se sometió a purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7,

2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.5, 1H), 4.32 (dd, J = 36.6, 17.0, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.85 (d, J = 10.7, 1H), 3.79 (d, J = 11.4, 1H), 3.68 (dd, J = 20.5, 8.8, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (t, J = 11.0, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.83 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 470

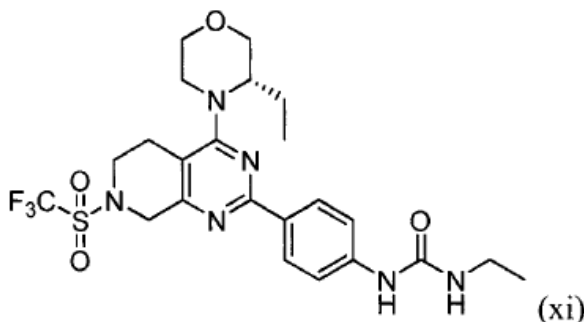
[1367]



[1368] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xh): A (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,106 g, 0,000234 mol) en tetrahidrofurano anhidro (2,10 ml, 0,0259 mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (0,92 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gota a gota aproximadamente 1ml HCl 1M, a continuación se añadió NaOH 1M hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH on diclorometano), y se sometió a purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.85 (d, J = 10.4, 1H), 3.78 (d, J = 11.3, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.55 (t, J = 11.2, 1H), 3.40 (t, J = 13.4, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.47 (m, 3H), 2.43 (d, J = 9.0, 1H), 1.76 (ddt, J = 38.0, 13.8, 7.1, 2H), 1.11 (t, J = 7.1, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.82 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +439,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 471

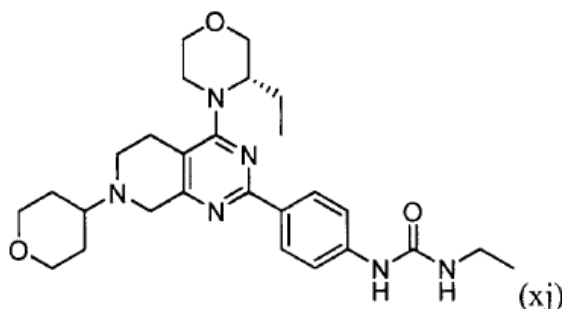
[1369]



[1370] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xi): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0473 g, 0,115 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,60 ml, 7,7 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,0636 ml, 0,365 mmol), seguido de cloruro de trifluorometanosulfonyl (0,01940 ml, 0,1822 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (4g, 0-100% EtOAc en heptano, seguido de 10% MeOH en diclorometano). Se aisló la trifluorometanosulfonamida y se purificó mediante HPLC. (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xi): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.18 (t, J = 5.6, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 26.3, 11.2, 3H), 3.69 (t, J = 12.6, 3H), 3.54 (t, J = 11.1, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.75 (d, J = 16.4, 1H), 1.80 (dd, J = 11.3, 6.9, 2H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H), 0.83 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +543,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 472

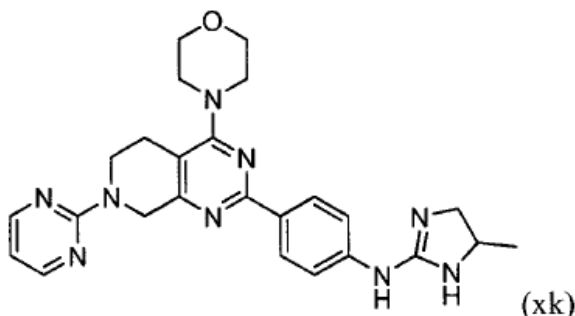
[1371]



[1372] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xj): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0714 g, 0,174 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,850 ml, 11,0 mmol) a 0°C se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,0160 ml, 0,174 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 minutos, a continuación se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,0788 g, 0,372 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de disco, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +495,3 (M+H)⁺

Ejemplo 473

[1373]



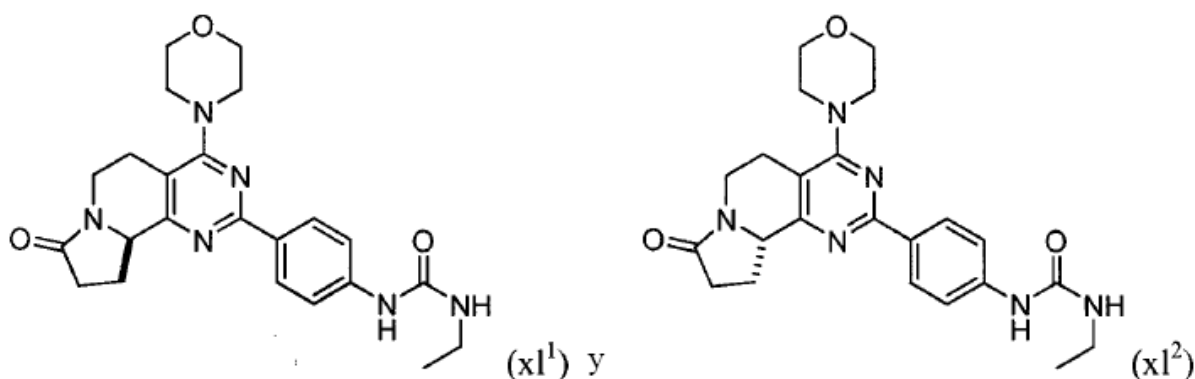
[1374] Síntesis de 5-metil-N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina (xk):

[1375] Etapa 1 - Síntesis de 1-(2-aminopropil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea: A 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina (0,258 g, 0,000662 mol) en 1,4-dioxano anhidro (10,0 ml, 0,128 mol) se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,00080 mol), seguido de dicloruro carbonotioico (0,060 ml, 0,00079 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió muy rápidamente 1,2-diaminopropano (1,20 ml, 0,0140 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano, seguido de 6:2:1:1 EtOAc:acetona:MeOH:agua). LC/MS-m/z +506,1 (M+H)⁺

[1376] Etapa 2 - Síntesis del compuesto xk: A 1-(2-aminopropil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)tiourea (0,293 g, 0,000579 mol) en etanol anhidro (12,0 ml, 0,206 mol) se añadió óxido de mercurio (II) (0,260 g, 0,00120 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 78°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 días. La mezcla de reacción se calentó a 78°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través celite, se filtró a través de un filtro de disco, se concentró, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, J = 4.7, 2H), 8.17 (d, J = 8.5, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.69 (t, J = 4.7, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 5H), 3.46 (s, 5H), 2.92 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.15 (d, J = 6.1, 3H). LC/MS-m/z +472,2 (M+H)⁺

Ejemplo 474

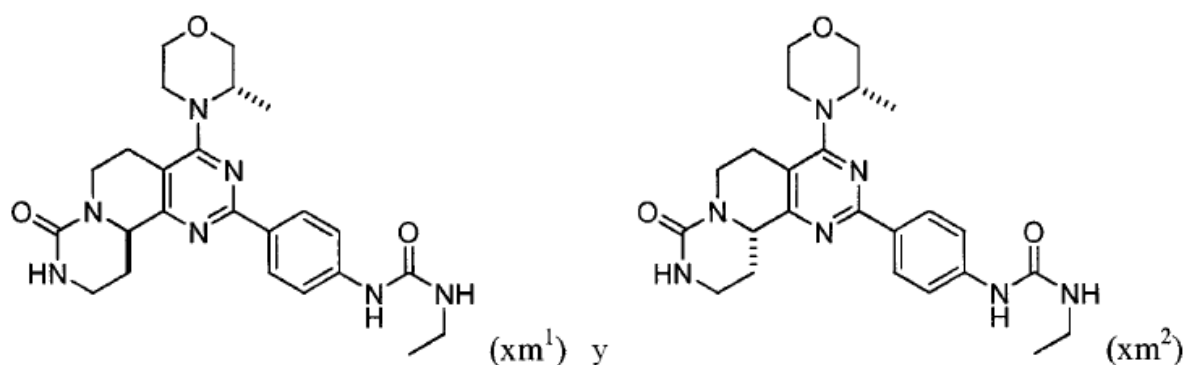
[1377]



[1378] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (xl¹); y (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (xl²): Se combinaron 2-cloro-4-morfolino-5,6,10,10a-tetrahidropirimido[5,4-g]indolizin-8(9H)-ona (0,232 g, 0,000751 mol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido)fenil]borónico (0,284 g, 0,000979 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0541 g, 0,0000468 mol), carbonato de sodio (0,122 g, 0,00115 mol) y acetato de potasio (0,118 g, 0,00120 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (6,00 ml, 0,115 mol), seguido de agua desoxigenada (3,80 ml, 0,211 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-50% EtOAc en heptano, seguido de 5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 4.68 (t, J = 8.2, 1H), 4.11 (dd, J = 12.4, 5.0, 1H), 3.78 (dd, J = 8.9, 6.2, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.2, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +437,2 (M+H)⁺; Enantiómero 2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.4, 1H), 4.68 (t, J = 8.0, 1H), 4.11 (dd, J = 12.6, 5.3, 1H), 3.78 (dd, J = 8.8, 6.3, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.9, 5.3, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (t, J = 12.3, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +437,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 475

[1379]



[1380] Síntesis de los compuestos xm¹ y xm²:

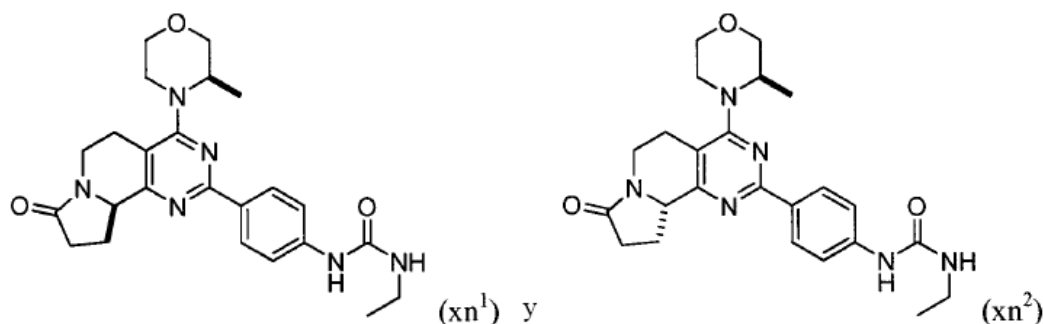
[1381] Etapa 1 - 8-(2-aminoetil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,656 g, 0,00122 mol) en metanol anhidro (61,9 ml, 1,53 mol) bajo nitrógeno, se añadió hidróxido de amonio (1,1 ml, 0,029 mol) y Níquel Raney (emulsión de 2 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno, se calentó a 50°C, y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través una almohadilla de celite, se concentró y se purificó mediante HPLC. LC/MS-m/z +540,3 (M+H)⁺

[1382] Etapa 2 - Síntesis de los compuestos xm¹ y xm²: Se combinaron 8-(2-aminoetil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,351 g, 0,000650 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto, pero algo de PPh30 estaba presente. La

mezcla de reacción se bombeó al vacío, se secó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió tetrahidrofurano anhidro (35,0 ml, 0,432 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,10 ml, 0,00632 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gota a gota fosgeno al 20% en tolueno (1:4, fosgeno:tolueno, 0,35 ml) diluido en tolueno anhidro (3,6 ml, 0,034 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (40g, 0-10% MeOH en diclorometano, Nota: La mezcla de reacción se extiende sobre la columna), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (xm^1): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.47 (d, J = 3.6, 1H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.51 (d, J = 11.6, 2H), 4.20 (d, J = 6.4, 1H), 3.88 (d, J = 8.9, 1H), 3.80 (d, J = 8.9, 1H), 3.62 (d, J = 11.8, 1H), 3.51 (q, J = 11.9, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.66 (dt, J = 23.0, 11.1, 3H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 6H). LC/MS-m/z +466,2 (M+H)⁺; Diastereómero S (xm^2): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.8, 2H), 6.45 (d, J = 3.6, 1H), 6.17 (t, J = 5.5, 1H), 4.48 (d, J = 11.5, 2H), 4.04 (d, J = 6.2, 1H), 3.89 (dd, J = 25.8, 11.9, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 3H), 3.21 - 3.08 (m, 3H), 2.76 (d, J = 11.3, 1H), 2.71 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.6, 3H), 1.07 (q, J = 6.9, 3H). LC/MS-m/z +466,2 (M+H)⁺

Ejemplo 476

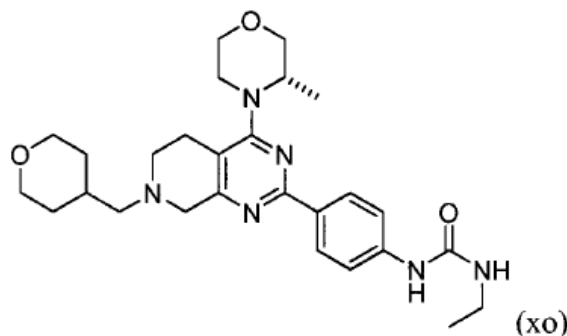
[1383]



[1384] Síntesis de 1-etil-3-(4-((R)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (xn^1); y 1-etil-3-(4-((S)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea (xn^2): Los compuestos xn^1 y xn^2 se prepararon de forma análoga al método descrito en el ejemplo 474. Diastereómero R (xn^1): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.66 (t, J = 8.0, 1H), 4.09 (dd, J = 12.8, 5.1, 1H), 3.97 (d, J = 6.2, 1H), 3.84 (d, J = 9.5, 2H), 3.70 (t, J = 10.3, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.4, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 20.0, 8.0, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 22H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.87 (dt, J = 19.6, 9.7, 1H), 1.44 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H)⁺; Diastereómero S (xn^2): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 4.68 (t, J = 8.1, 1H), 4.12 (dd, J = 12.2, 5.5, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.4, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 3H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 16.6, 8.8, 1H), 1.88 (dt, J = 19.4, 9.7, 1H), 1.07 (dd, J = 12.7, 6.7, 6H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 477

[1385]

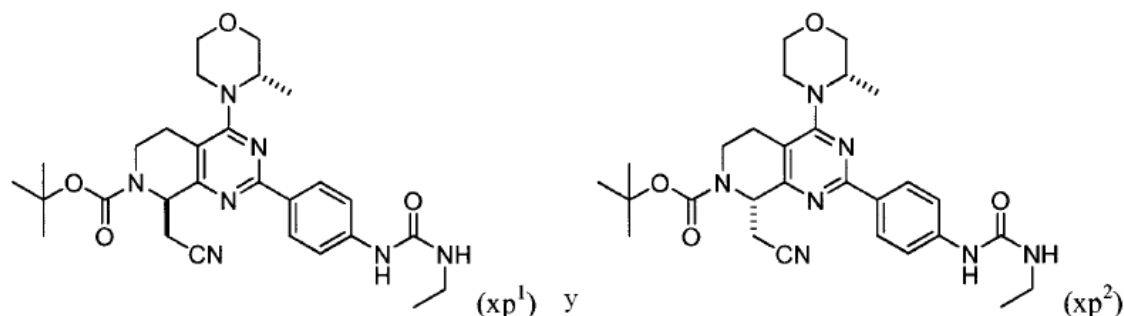


[1386] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (xo): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,100 g, 0,252 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) a 0°C se añadió tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (0,02752 ml, 0,2522 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 minutos, a

continuación se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0,1069 g, 0,5044 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 4.13 (d, J = 6.7, 1H), 3.85 (t, J = 9.0, 3H), 3.70 (d, J = 9.0, 1H), 3.61 (dd, J = 12.3, 4.0, 4H), 3.52 - 3.31 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (d, J = 7.3, 2H), 1.90 (d, J = 7.3, 1H), 1.66 (d, J = 12.6, 2H), 1.28-1.10 (m, 5H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +495,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 478

[1387]



[1388] Síntesis de 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (xp¹); y 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (xp²):

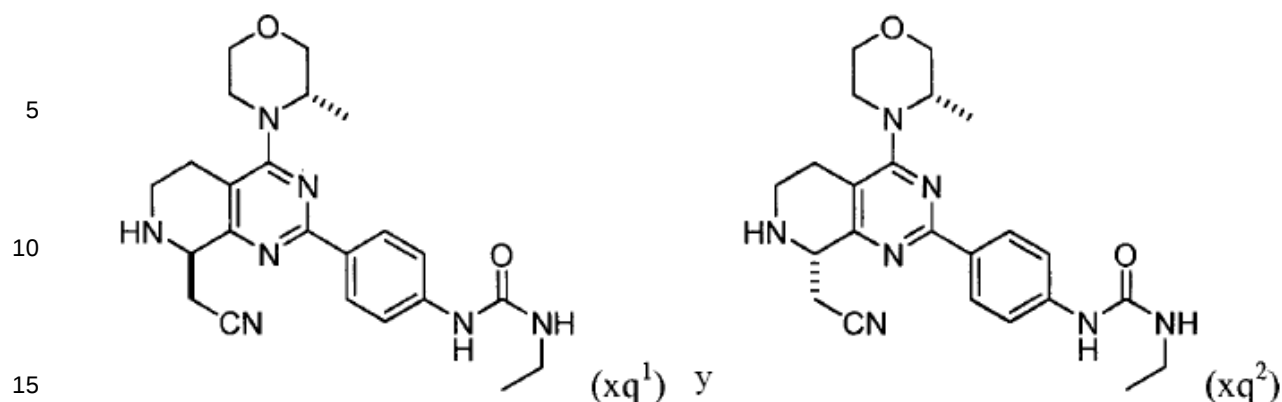
[1389] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,004 g, 2,722 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (11,0 ml, 136 mmol) a -78°C, se añadió gota a gota 1,6 M de n-butil litio en hexano (2,70 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota bromoacetronitrilo (0,490 ml, 7,03 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió gota a gota agua a la mezcla de reacción, a continuación se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-50% EtOAc en heptano). LC/MS-m/z +408,4 (M+H)⁺

[1390] Etapa 2 - Síntesis de los compuestos xp¹ y xp²: Se combinaron 2-cloro-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,494 g, 0,00121 mol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenil]borónico (0,471 g, 0,00162 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1019 g, 8,818E-5 mol), carbonato de sodio (0,205 g, 0,00193 mol) y acetato de potasio (0,205 g, 0,00209 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (10,0 ml, 0,191 mol), seguido de agua desoxigenada (6,00 ml, 0,333 mol), se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-100% EtOAc en heptano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC.

[1391] Diastereómero R (xp¹) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 5.17 (t, J = 6.0, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (d, J = 9.0, 1H), 3.80 (d, J = 9.2, 1H), 3.63 (d, J = 11.2, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (d, J = 11.5, 1H), 3.13 (dt, J = 14.0, 6.3, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.52 (d, J = 15.1, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +536,3 (M+H)⁺; Diastereómero S (xp²) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.5, 1H), 5.13 (t, J = 5.8, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.1, 1H), 3.94 (d, J = 13.3, 1H), 3.87 (d, J = 10.7, 1H), 3.69 (t, J = 10.3, 1H), 3.61 (d, J = 11.2, 1H), 3.54 (d, J = 10.6, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.83 (t, J = 10.8, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.47 (d, J = 9.1, 12H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +536,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 479

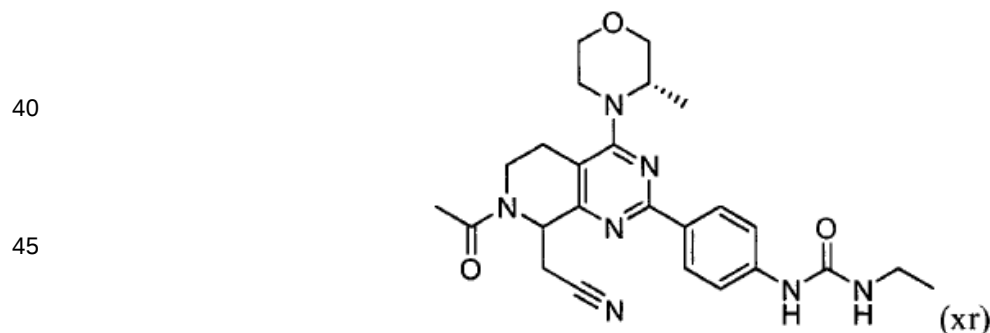
[1392]



[1393] Síntesis de 1-(4-((R)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xq¹); y 1-(4-((S)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xq²): Se combinaron 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,599 g, 0,00112 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (8,5 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 horas, a continuación se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (xq¹): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.16 (t, J = 5.6, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.0, 1H), 3.75 (d, J = 9.1, 1H), 3.60 (dd, J = 20.1, 9.2, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 5H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +436.2 (M+H)⁺; Diastereómero S (xq²): ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7, 2H), 7.47 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 4.09 (d, J = 5.9, 2H), 3.87 (d, J = 10.4, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 3.38 (t, J = 10.6, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 5H), 2.78 (d, J = 8.1, 1H), 2.69 (d, J = 14.5, 1H), 2.57 - 2.39 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +436.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 480

[1394]



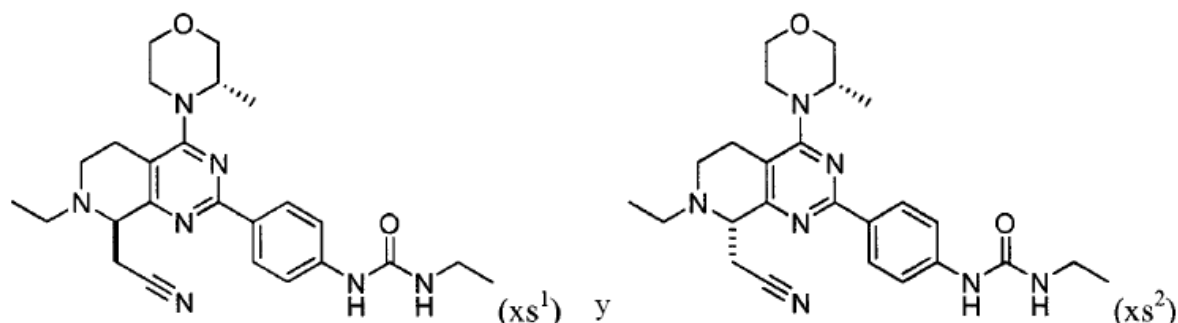
[1395] Síntesis de 1-(4-(7-acetil-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xr): A 1-(4-(8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,100 g, 0,230 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,00 ml, 12,9 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,689 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,0246 ml, 0,346 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano). LC/MS-m/z +478,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 481

[1396]

60

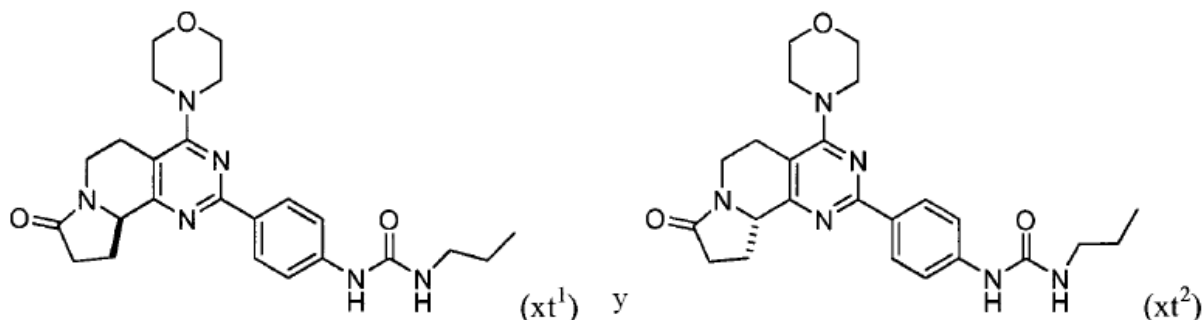
65



[1397] Síntesis de 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xs^1); y 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xs^2): A 1-(4-(7-acetil-8-(cianometil)-4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,051 g, 0,00011 mol) en tetrahidrofurano anhidro (1,00 ml, 0,0123 mol) a 0°C se añadió gota a gota 1,0 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (0,320 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación se añadió gota a gota aproximadamente 1 ml de HCl 1M, a continuación se añadió NaOH 1M hasta pH 10. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero R (xs^1): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (t, J = 11.3, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.3, 1H), 4.19 (d, J = 6.6, 1H), 3.90 (d, J = 11.6, 1H), 3.75 (d, J = 12.2, 2H), 3.60 (dd, J = 25.9, 11.5, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 24.6, 15.3, 9.3, 3H), 2.86 (dt, J = 14.5, 7.2, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (dd, J = 13.2, 6.9, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.6, 3H), 1.08 (dt, J = 14.3, 7.1, 6H). LC/MS-m/z +464,2 (M+H) $^+$; Diastereómero S (xs^2): 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.15 (t, J = 5.5, 1H), 4.14 (d, J = 6.8, 1H), 3.88 (d, J = 10.3, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.39 (t, J = 11.0, 1H), 3.14 (ddd, J = 19.9, 12.1, 6.1, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.84 (dq, J = 13.9, 7.0, 1H), 2.59 (ddd, J = 21.5, 15.3, 8.2, 4H), 1.34 (d, J = 6.6, 3H), 1.08 (dt, J = 14.3, 7.1, 6H). LC/MS-m/z +464,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 482

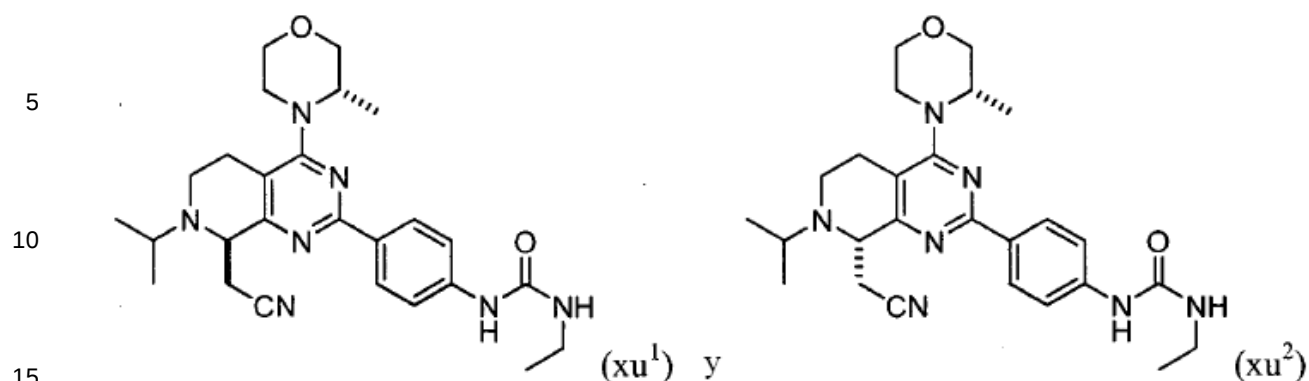
[1398]



[1399] Síntesis de (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea (xt^1); y (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea (xt^2): Los compuestos (xt^1) y (xt^2) se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en los ejemplos 474 y 476. Enantiómero 1: 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.19 (t, J = 5.7, 1H), 4.68 (t, J = 8.2, 1H), 4.11 (dd, J = 12.6, 5.2, 1H), 3.78 (dd, J = 8.9, 6.4, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 17.9, 4.8, 2H), 3.31 (d, J = 12.7, 2H), 3.06 (dd, J = 13.0, 6.6, 2H), 2.91 (t, J = 10.6, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H) $^+$; Enantiómero 2: 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.7, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 12.4, 5.1, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 (d, J = 5.5, 2H), 3.06 (d, J = 6.2, 2H), 2.91 (t, J = 11.7, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.86 (dt, J = 19.9, 10.0, 1H), 1.45 (d, J = 7.1, 2H), 0.88 (t, J = 7.4, 3H). LC/MS-m/z +451.2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 483

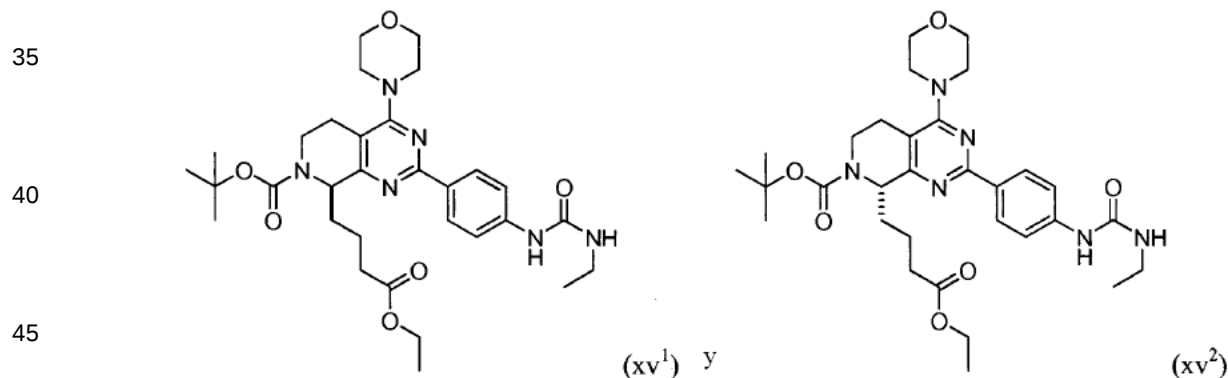
[1400]



[1401] Síntesis de 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xu¹); y 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (xu²): A 1-(4-(8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (0,0947 g, 0,217 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,600 ml, 20,66 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1200 ml, 0,6888 mmol), seguido de yoduro de isopropilo (0,0460 ml, 0,460 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. Se añadieron yoduro de isopropilo (0,1150 ml, 1,150 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1200 ml, 0,6889 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los diastereómeros mediante SFC. Diastereómero 1 LC/MS-m/z +478,3 (M+H)⁺; Diastereómero 2 LC/MS-m/z +478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 484

[1402]



[1403] Síntesis de 8-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (xv¹); y 8-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (xv²):

[1404] Etapa 1 - Síntesis de 8-alil-2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (55,92 ml, 689,5 mmol) a -78°C se añadió gota a gota 1,6 M de n-butil litio en hexano (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota bromuro de alilo (3,20 ml, 36,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó, se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se cromatografió a través de gel de sílice (120g, 0-30% EtOAc en heptano). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (td, J = 16.8, 7.9, 1H), 5.04 (t, J = 14.4, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.57 - 2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LC/MS-m/z +395,3 (M+H)⁺.

[1405] Etapa 2 Síntesis de 2-cloro-8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (E)-terc-butilo: Se combinaron 8-alil-2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (1,000 g, 0,002532 mol) y catalizador de Grubbs de segundo generación (0,1202 g, 0,0001416 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió 1,2-dicloroetano anhidro (47,0 ml, 0,596

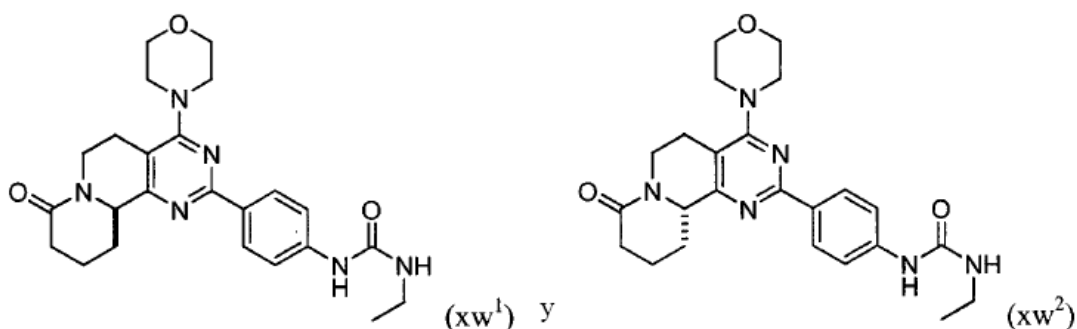
mol) y acrilato de etilo (1,50 ml, 0,0138 mol), se calentó a 80°C y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-30% EtOAc en heptano). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, $J = 16.0, 8.1, 1\text{H}$), 5.84 (d, $J = 15.9, 1\text{H}$), 5.14 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1, 2\text{H}$), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 9.0, 6.4, 2\text{H}$), 3.63 (d, $J = 11.8, 2\text{H}$), 3.38 (dd, $J = 13.1, 3.9, 2\text{H}$), 3.07 (s, 1H), 2.72 (d, $J = 60.1, 3\text{H}$), 2.43 (d, $J = 14.2, 1\text{H}$), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.1, 3\text{H}$). LC/MS- m/z +467,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1406] Etapa 3 - Síntesis de 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (E)-terc-butilo: Se combinaron el éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenil]borónico (0,621 g, 0,00214 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,1081 g, 9,355E-5 mol), carbonato de sodio (0,263 g, 0,00248 mol) y acetato de potasio (0,262 g, 0,00267 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió 2-cloro-8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (E)-terc-butilo (0,777 g, 0,00166 mol) en acetonitrilo anhidro (14,0 ml, 0,268 mol), seguido de agua desoxigenada (8,50 ml, 0,472 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (80g, 0-100% EtOAc en heptano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.02 (s, 1H), 6.15 (t, $J = 5.6, 1\text{H}$), 5.92 (d, $J = 13.6, 1\text{H}$), 5.01 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 6.1, 3\text{H}$), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1, 3\text{H}$), 1.06 (t, $J = 7.2, 3\text{H}$). LC/MS- m/z +595,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; y Enantiómero 2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.02 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 6.7, 3\text{H}$), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dd, $J = 22.3, 9.0, 4\text{H}$), 3.29 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.86 - 2.67 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.0, 3\text{H}$), 1.06 (t, $J = 7.1, 3\text{H}$). LC/MS- m/z +595,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1407] Etapa 4 - Síntesis de los compuestos xv^1 y xv^2 : Se combinaron 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (E)-terc-butilo (0,841 g, 0,00141 mol), paladio sobre carbono al 10% (0,1:0,9, paladio: negro de carbón, 0,213 g), y etanol (45,0 ml, 0,771 mol) bajo nitrógeno, a continuación se purgó con hidrógeno, se calentó a 65°C, y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió celite, se filtró a través celite, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-100% EtOAc en heptano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 6.15 (t, $J = 5.6, 1\text{H}$), 4.84 (s, 1H), 4.06 (dd, $J = 14.1, 7.0, 3\text{H}$), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 10.7, 2\text{H}$), 3.30 (s, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.80 (d, $J = 10.7, 1\text{H}$), 2.46 - 2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1, 3\text{H}$), 1.12 - 0.99 (m, 3H). LC/MS- m/z +597,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Enantiómero 2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 6.14 (t, $J = 5.6, 1\text{H}$), 4.85 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1, 3\text{H}$), 3.78 (dd, $J = 8.8, 6.3, 2\text{H}$), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.72 (m, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 3H), 2.13 (d, $J = 12.5, 1\text{H}$), 1.72 (d, $J = 8.4, 3\text{H}$), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). LC/MS- m/z +597,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 485

[1408]

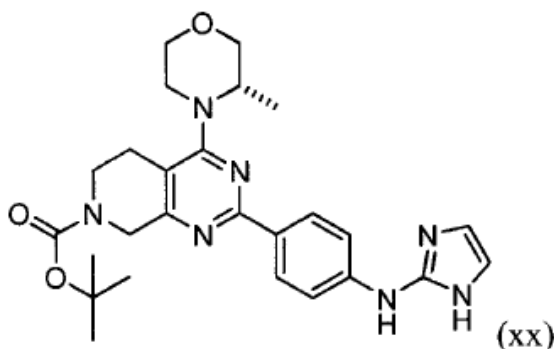


[1409] Síntesis de (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea (xw^1); y (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea (xw^2): Se combinaron 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,847 g, 0,00142 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (11,0 ml) y se agitaron durante 2 horas. El LC-MS muestra mayoritariamente el producto con trazas presentes del ácido. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se secó con bombeo al vacío durante 30 minutos. A continuación, se añadieron tolueno anhidro (68,0 ml, 0,638 mol) y N,N-diisopropiletilamina (2,50 ml, 0,0144 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 7.48 (d, $J = 8.7, 2\text{H}$), 6.14 (t, $J = 5.6, 1\text{H}$), 4.75 (d, $J = 8.3, 1\text{H}$), 4.57 (d, $J = 6.2, 1\text{H}$), 3.85 - 3.73

(m, 2H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 3.34 (dd, J = 12.8, 6.4, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.74 (d, J = 10.9, 2H), 2.69 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 2H), 1.88 (d, J = 24.0, 2H), 1.60 (d, J = 8.4, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H)⁺; Enantiómero 2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.48 (d, J = 8.8, 2H), 6.14 (t, J = 5.5, 1H), 4.75 (dd, J = 12.4, 3.8, 1H), 4.57 (dd, J = 10.9, 3.9, 1H), 3.78 (dd, J = 8.9, 6.4, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 4H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 2.74 (d, J = 11.3, 2H), 2.69 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 2H), 1.88 (d, J = 20.4, 2H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +451,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 486

[1410]



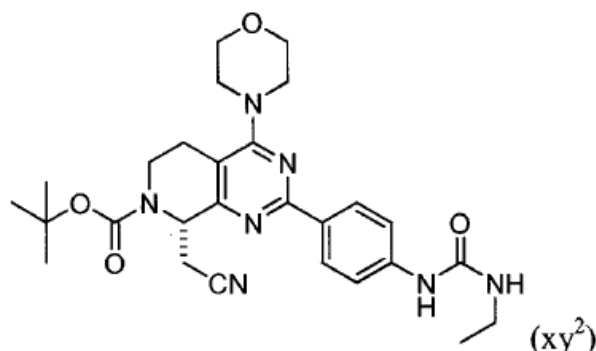
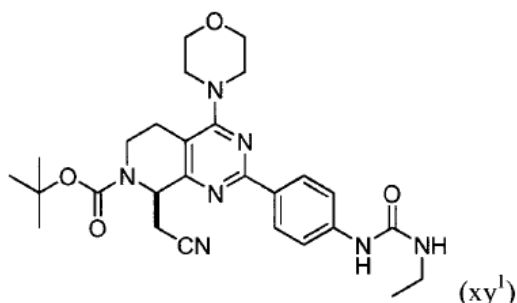
[1411] Síntesis de 2-(4-(1H-imidazol-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (xx):

[1412] Etapa 1 - Síntesis de N-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-amina: Se combinaron p-bromoanilina (1,111 g, 0,006458 mol) y 2-cloroimidazol (0,753 g, 0,00734 mol), se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió ácido metanosulfónico (0,82 ml, 0,013 mol) y N-metilpirrolidinona (11,0 ml, 0,114 mol), se calentó a 95°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano. La fase acuosa se liofilizó, se cromatografió a través del gel de sílice (120g, 0-10% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0, 2H), 7.33 (d, J = 9.0, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (s, 1H). LC/MS-m/z +238,0 (M+H)⁺.

[1413] Etapa 2 - Síntesis de N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina: Se combinaron N-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-amina (0,0398 g, 0,167 mmol), éster bispinacólico de boronato (0,0805 g, 0,317 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,0238 g, 0,0291 mmol) y acetato de potasio (0,0733 g, 0,747 mmol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml, 25,8 mmol), se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS-m/z +286,3 (M+H)⁺. Etapa 3 - Síntesis del compuesto xx: Se combinaron 2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,0648 g, 0,000176 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,014 g, 0,000012 mol), carbonato de sodio (0,0286 g, 0,000270 mol) y acetato de potasio (0,0346 g, 0,000352 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina (0,0477 g, 0,000167 mol) en acetonitrilo anhidro (2,8 ml, 0,054 mol) y agua desoxigenada (1,70 ml, 0,0944 mol) (Nota: parte del material crudo de éster de boronato no se disolvió completamente), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través de gel de sílice (12g, 0-5% MeOH en diclorometano), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7, 2H), 7.44 (d, J = 8.7, 2H), 6.76 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.87 (d, J = 10.1, 1H), 3.70 (d, J = 8.7, 1H), 3.60 (d, J = 11.1, 4H), 3.43 (d, J = 11.8, 2H), 2.66 (d, J = 6.3, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, J = 10.4, 3H). LC/MS-m/z +492,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 487

[1414]



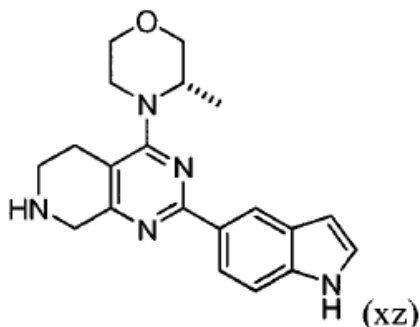
[1415] Síntesis de 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (xy^1); y 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (xy^2):

[1416] Etapa 1 - Síntesis de 2-cloro-8-(cianometil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo: A 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (2,000 g, 5,636 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (240 ml, 3,0E3 mmol) (Nota: La mezcla de reacción no estaba aún disuelta al 100% en la solución a esta concentración, pero la mayoría se había disuelto) se añadió gota a gota a -78°C 1,6 M de n-butil litio en hexano (5,50 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, a continuación se añadió gota a gota bromoacetronitrilo (1,00 ml, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadió agua gota a gota a la mezcla de reacción, a continuación se extrajo tres veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se cromatografió a través del gel de sílice (330g, 0-30% EtOAc en heptano). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 9.0, 6.2, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 1.51 (s, 9H). LC/MS-m/z +394,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 2 - Síntesis de los compuestos xy^1 y xy^2 : Se combinaron 2-cloro-8-(cianometil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,803 g, 0,00204 mol), éster pinacólico del ácido [4-etilureido]fenil]borónico (0,778 g, 0,00268 mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,148 g, 0,000128 mol), carbonato de sodio (0,334 g, 0,00315 mol) y acetato de potasio (0,330 g, 0,00336 mol), se purgó la mezcla con nitrógeno tres veces, se añadió acetonitrilo anhidro (17,0 ml, 0,325 mol), seguido de agua desoxigenada (10,0 ml, 0,555 mol), se calentó a 90°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-100% EtOAc en heptano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (t, J = 5.5, 1H), 5.16 (t, J = 5.9, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.73-3.55 (m, 4H), 3.34 (m, 3H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (t, J = 7.2, 1H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +522,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Enantiómero 2 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 6.19 (t, J = 5.6, 1H), 5.16 (t, J = 5.9, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 8.7, 6.2, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.41 - 3.25 (m, 3H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.84 (d, J = 11.0, 1H), 1.47 (d, J = 9.3, 9H), 1.14 (t, J = 7.2, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 3H). LC/MS-m/z +522,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 488

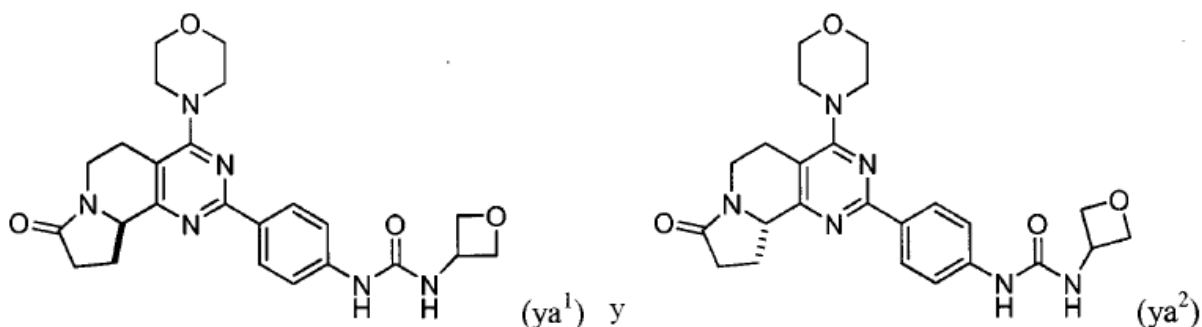
[1417]



[1418] Síntesis de (S)-4-(2-(1H-indol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-yl)-3-metilmorfolina (xz): Se combinaron 2-(1H-indol-5-yl)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (0,199 g, 0,000443 mol) y 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,4 ml) y se agitaron durante 2 horas, a continuación se concentró, se diluyó con MeOH al 10% en diclorometano y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró, y se bombeó al vacío y se secó durante la noche, y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 1.4, 1H), 7.42 (d, J = 8.6, 1H), 7.36 (t, J = 2.7, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.10 (d, J = 6.7, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 11.3, 2.8, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.55 (d, J = 11.2, 2H), 1.25 (t, J = 10.2, 3H). LC/MS-m/z +350,2 (M+H)⁺

Ejemplo 489

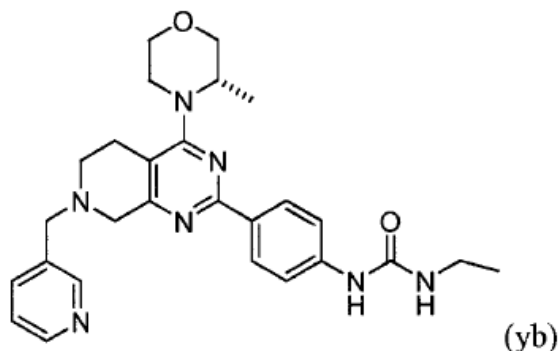
[1419]



[1420] Síntesis de (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-yl)fenil)-3-(oxetan-3-yl)urea (ya¹) y (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-yl)fenil)-3-(oxetan-3-yl)urea (ya²): A 2-(4-aminofenil)-4-morfolino-5,6,10,10a-tetrahidropirimido[5,4-g]indolizin-8(9H)-ona (0,103 g, 0,282 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3,6 ml, 45 mmol) a 0°C se añadió trietilamina (0,152 ml, 1,09 mmol), seguido de trifosgeno (0,0326 g, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, a continuación se calentó a 70°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se añadió clorhidrato de oxetan-3-amina (0,0935 g, 0,853 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se cromatografió a través del gel de sílice (40g, 0-5% MeOH en diclorometano), se purificó mediante HPLC, y se separaron los enantiómeros mediante SFC. Enantiómero 1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 7.02 (d, J = 6.5, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 4H), 4.44 (t, J = 5.9, 2H), 4.11 (dd, J = 12.7, 5.1, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.3, 1H), 2.76 (dt, J = 14.2, 6.9, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.2, 1H). LC/MS-m/z +465.2 (M+H)⁺; Enantiómero 2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8, 2H), 7.49 (d, J = 8.8, 2H), 7.08 (d, J = 6.6, 1H), 4.84 - 4.63 (m, 4H), 4.44 (t, J = 5.8, 2H), 4.11 (dd, J = 12.6, 5.2, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.91 (t, J = 10.3, 1H), 2.76 (ddd, J = 21.6, 15.3, 6.4, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.2, 1H). LC/MS-m/z +465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 490

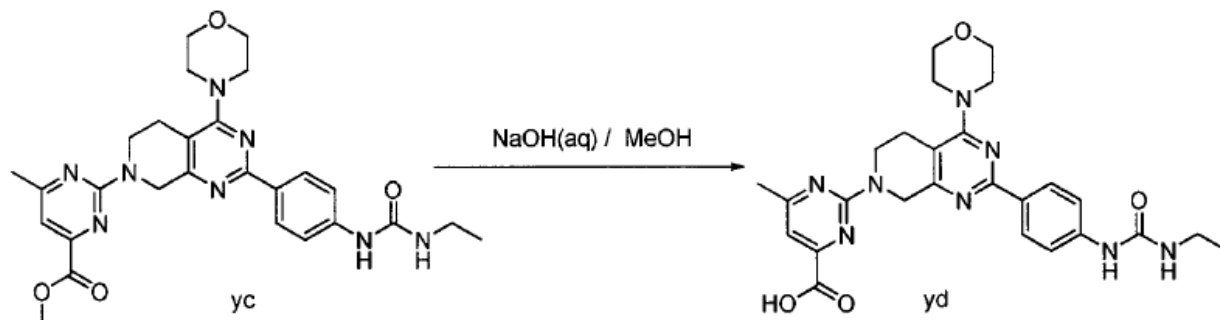
[1421]



[1422] Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (yb): A (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (0,0995 g, 0,251 mmol) en seco se añadió 1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-ona (0,0486 g, 0,255 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,1118 g, 0,5275 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo tres veces con MeOH al 10% en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó, se cromatografió a través del gel de sílice (12g, 0-10% MeOH en diclorometano, seguido de 6:2:1:1 EtOAc:acetona:agua:MeOH), y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.7, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.6, 1H), 8.15 (d, J = 8.8, 2H), 7.71 (d, J = 7.8, 1H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 7.36 (dd, J = 7.7, 4.8, 1H), 6.15 (t, J = 5.6, 1H), 4.12 (d, J = 6.5, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.53 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.0, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.39 (t, J = 11.3, 1H), 2.01 (t, J = 10.8, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.6, 3H), 1.06 (t, J = 7.2, 3H). LC/MS-m/z +571,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 491

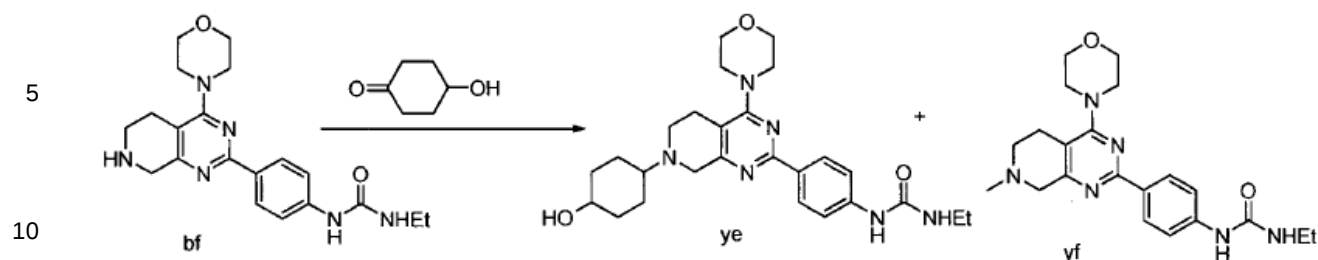
[1423]



[1424] Síntesis de ácido 2-(2-(4-(3-etil-ureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico (yd): Se agitó a temperatura ambiente durante la noche 2-(2-(4-(3-etilureido)-fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo (yc) (0,25 mmol) en un disolvente mixto de NaOH (10%, 5 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla se neutralizó con HCl diluido hasta pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir 50,6 mg de ácido 2-(2-(4-(3-etil-ureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico (yd): ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.18 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (d, J = 8.0, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.41 (s, 4H), 3.09 (t, J = 7.2, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.2, 2H); LC-MS: m/z = + 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 492

[1425]



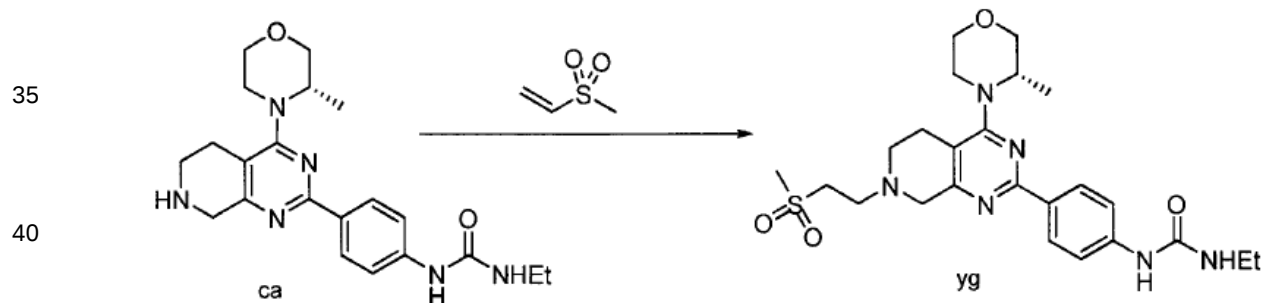
15 **[1426]** Síntesis de 1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxi- ciclohexil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ye); y 1-etil-3- (4-(7-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (yf): Se agitó a 70-80°C bajo N₂ durante 20 minutos una mezcla del compuesto 1 (200 mg, 0,52 mmol) y 4-hidroxíciclohexanona (97,9 mg, 0,85 mmol) en un disolvente mixto de DCE/DMF (3:5, 10 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH(OAc)₃ (366,5 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó a 70-80°C bajo N₂ durante 1 hora. La solución se concentró bajo vacío elevado y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y el sólido insoluble se separó por filtración. Las aguas madre se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxi- ciclohexil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (ye) (55,6 mg, 22%) y 1-etil-3- (4-(7-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (yf) (67,5 mg). ¹H RMN de 41 (D₆-DMSO, 400 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4, 2H), 7.46 (d, J = 8.8, 2H), 6.74- 6.70 (m, 1H), 4.55- 4.39 (m, 1H), 3.80- 3.61 (m, 6H), 3.44- 3.36 (m, 4H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = + 481 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 493

30 **[1427]**



45 **[1428]** Síntesis de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(metilsulfonil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (yg): Se agitó a 40°C durante la noche una mezcla de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-2-il)fenil)urea (ca) (0,35 mmol), metilsulfonileteno (3,5 mmol), DIPEA (1 ml), en un disolvente mixto de THF/ DMF (30 ml, 10:1). El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (Hexanos:acetato de etilo = 1:2) para producir 48,2 mg (rendimiento: 27%) de (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(metilsulfonil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea (yg). ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2, 2H), 7.44 (d, J = 7.2, 2H), 6.12 (t, J = 2.5, 1H), 4.18-3.33 (m, 11H), 3.19-2.63 (m, 11H), 1.20 (d, J = 6.8, 3H), 1.04 (t, J = 7.2, 3H). LC-MS: m/z = + 503 (M+H)⁺.

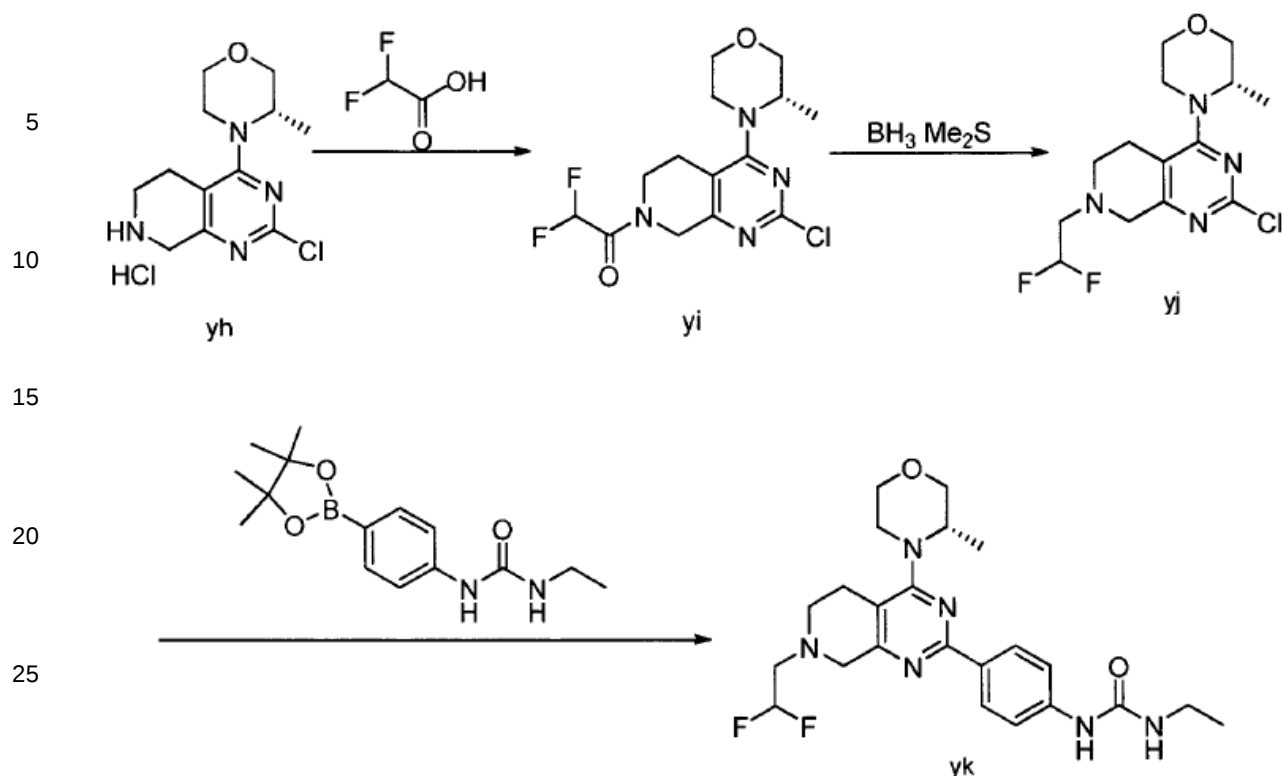
50

Ejemplo 494

55 **[1429]**

60

65



[1430] Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2,2-difluoroetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (yk):

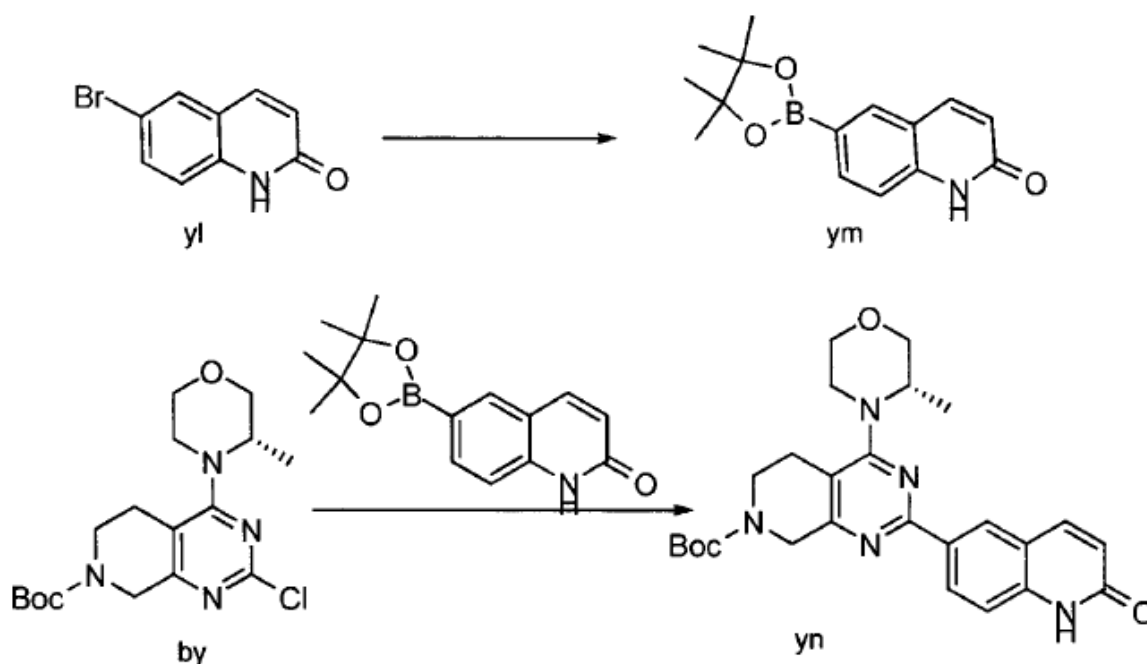
[1431] Etapa 1 - Síntesis de (S)-1-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2,2-difluoroetanona (yi): Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una solución de clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (yh) (300 mg, 1,0 mmol), ácido difluoroacético (192 mg, 2,0 mmol), DIPEA (1 ml) y HATU (500 mg, 1,3 mmol) en THF (5 ml). El LC-MS indicó que se completó la reacción y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir el crudo, el cual se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el producto deseado (280 mg, 85%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.23- 5.95(m, 1H), 4.70- 4.54(m, 2H), 4.06- 4.04(m, 1H), 3.90- 3.80(m, 2H), 3.67- 3.56(m, 5H), 3.49- 3.35 (m, 1H), 2.66- 2.61(m, 2H), 1.31 (d, J = 9.6, 3H). LC-MS: m/z = + 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1432] Etapa 2 - Síntesis de (S)-4-(2-cloro-7-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (yj): A una solución de (S)-1-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2,2-difluoroetanona (yi) (270 mg, 0,78 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a 0°C bajo N_2 complejo de borano-sulfuro de dimetilo (2 M, 3,8 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El LC-MS indicó que se completó la reacción, se añadió gota a gota a 0°C HCl (1M) a la solución de reacción hasta pH < 2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se extrajo con EtOAc. Se añadió a la solución acuosa una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH > 9 y a continuación se extrajo con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para producir el compuesto deseado yj (160 mg, 58%) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = + 333($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1433] Etapa 3 - Síntesis de (S)-1-(4-(7-(2,2-difluoroetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea (yk): Una mezcla del compuesto (S)-4-(2-cloro-7-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (yj) (150 mg, 0,45 mmol), 1-etil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (150 mg, 0,52 mmol), K_2CO_3 (124 mg, 0,9 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg) en MeCN: H_2O (3:1, 4 ml) se sometió a radiación de microondas a 110°C durante 1 hora bajo N_2 . A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través celite y se concentró. El residuo se lavó con agua y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto yk (143,2 mg, 69%): ^1H RMN (D_6 -DMSO, 400 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8, 2H), 7.45 (d, J = 8.8, 2H), 6.25- 6.16 (m, 2H), 4.11- 4.05 (m, 1H), 3.88-3.56 (m, 8H), 3.12- 3.09 (m, 2H), 2.99- 2.92 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.71- 2.67 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.4, 3H), 1.06- 1.03 (m, 3H). LC-MS: m/z = + 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 495

[1434]



[1435] Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**yn**):

[1436] Etapa 1 - Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1H)-ona (**ym**): Se agitó a 80-90°C durante 3 horas bajo N₂ una mezcla de 6-bromoquinolin-2(1H)-ona (**il**) (4,1 g, 18,4 mmol), Bis(pinacolato) diboro (14 g, 55,2 mmol), KOAc (3,6 g, 36,8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (600 mg, 0,82 mmol) en 60 ml de DMF. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través celite y se concentró. El residuo se lavó con agua, hexanos, éter y se recrystalizó en EtOAc para producir el compuesto **ym** (1,8 g, 37%). LC-MS: m/z = + 272 (M+H)⁺.

[1437] Etapa 2 - Síntesis de 4-(3-metilmorfolino)-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo (**yn**): Se sometió a microondas a 110°C durante 1 hora bajo N₂ una mezcla del compuesto "**by**" (880 mg, 2,4 mmol), el compuesto **ym** (540 mg, 2,0 mmol), K₂CO₃ (550 mg, 4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,064 mmol) en MeCN/H₂O (3:1, 10 ml). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través celite y se concentró. El residuo se lavó con agua y MeCN para producir el compuesto **yn** (1,0 g, 52%). ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz): δ11.87 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.6, 1H), 8.40 (d, J= 1.6, 1H), 7.33(d, J= 8.4, 1H), 6.48 (d, J= 9.6, 1H), 4.58- 4.32 (m, 2H), 4.16- 4.09 (m, 1H), 3.87- 3.81 (m, 1H), 3.70- 3.51 (m, 5H), 3.48- 3.39 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (t, J= 6.8, 3H). LC-MS: m/z = + 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 496

[1438] Evaluación biológica de los compuestos:

[1439] a. Ensayo in vitro de quinasa mTOR

[1440] La actividad quinasa de la enzima mTOR se valora mediante la incubación de la enzima recombinante purificada (mTOR (1360-2549)⁺GBL, preparada internamente) en una mezcla de reacción que contenía ATP, MnCl₂, y un sustrato de mTOR marcado fluorescentemente, por ejemplo, GFP-4E-BP1 (Invitrogen, producto #PR8808A). La reacción se detiene mediante la adición de un anticuerpo fosfo-específico marcado con terbio, por ejemplo, anti-p4E-BP1 T37/T46 marcado con Tb (Invitrogen, producto #PR8835A), EDTA, y solución tampón para TR-FRET (Invitrogen, Producto #PR3756B). La formación del producto se detecta mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET), que tiene lugar cuando el sustrato fosforilado y el anticuerpo marcado están próximos debido a la unión fosfo-específica. La actividad enzimática se mide como un incremento en la señal de TR-FRET utilizando un lector de placas Perkin Elmer Envision. El ensayo se realiza en Proxiplate Plus de 384 pocillos (Perkin Elmer. Producto #6008269) utilizando el siguiente protocolo:

[1441] La actividad del compuesto se analiza en curvas de dosis de 10 puntos empezando en la concentración final más elevada de 10 μ M. Se diluyen en serie en DMSO al 100% antes de la posterior dilución con tampón de ensayo. La mezcla de reacción (8 μ l) que contiene 0,25 nM de enzima mTOR+ GBL, GFP-4E-BP1 400 nM, ATP 8 μ M, Hepes 50 mM pH 7,5, Tween 20 al 0,01%, $MnCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 1 mM, DMSO al 1% (compuesto +/-) se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añaden 8 ml de una solución que contenía anticuerpo anti-p4E-BP1 con Tb 2 nM y EDTA 10 mM diluido en tampón de TR-FRET y se incuba durante 30 minutos para detener la reacción. La placa se rastrea con el lector de placas Envision. Los valores K_i se calculan en un Assay Explorer utilizando la ecuación de unión estrecha competitiva de ATP de Morrison para la determinación de la K_i aparente.

[1442] b. Ensayo celular in vitro de Fosfo-AKT Serina 473

[1443] El ensayo mide la inhibición de la fosforilación de AKT serina-473 por el compuesto de prueba en células PC-3 (ATCC CRL-1435) derivadas de adenocarcinoma de próstata humana que se han estimulado con factor de crecimiento epidérmico (EGF).

[1444] La línea celular PC-3 se mantiene en medio RPMI1640 complementado con FBS al 10%, Glutamina 2 mM, y HEPES 10 mM pH 7,4 a 37°C en una incubadora humidificada de CO_2 al 5%.

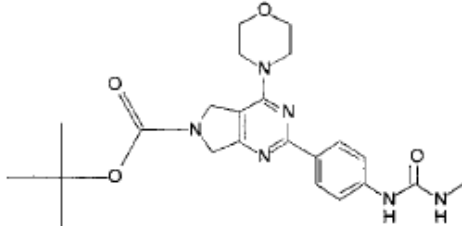
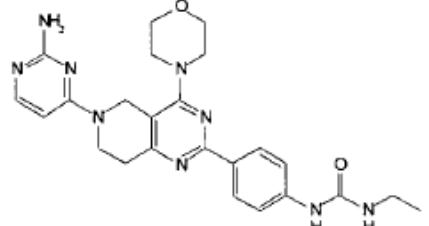
[1445] [00295] Las células se siembran en placas de 384 pocillos a 7.000 células/pocillo en 50 ml de medio de crecimiento. Después de 24 horas, se extrae el medio de crecimiento y se sustituye por RPMI1640 que no contiene FBS. Las células se tratan con 10 concentraciones de compuestos de prueba o DMSO solo para los controles (concentración final de DMSO al 0,5%) y se incuba a 37°C durante 30 minutos. A continuación, las células se estimulan durante 10 minutos con EGF 100 ng/ml (concentración final). Una columna de los controles no se estimula con EGF para observar la proporción de señal entre las células estimuladas y no estimuladas. Después de 10 minutos, se extraen los compuestos y el medio de estimulación y se sustituyen por 25 ml de tampón de lisis que contenía inhibidores de proteasa e inhibidores de fosfatasa. Este tampón contiene detergente para provocar la rotura celular. Después de completar la rotura celular, se transfieren 20 ml de lisato a una placa de 4 puntos con 384 pocillos de MesoScale Discovery recubiertos con un anticuerpo para AKT (producto K211CAD-2 de MesoScale Discovery (MSD)) que se ha bloqueado previamente con albúmina de suero bovino al 3% en solución salina tamponada con Tris. Después de la transferencia del lisato a la placa de MSD, se captura la AKT en el lisato en el anticuerpo recubierto mediante la incubación en un agitador a 4°C durante 16 horas. Después de la etapa de captura, la placa se lava y a continuación se incuba durante dos horas con un anticuerpo para AKT fosforilada en S473 que se conjuga con una Sulfoetiqueta. Esta etiqueta produce una señal cuando está próxima al electrodo en la base de la placa de MSD. La unión del anticuerpo marcado con la proteína capturada permite la detección en un lector MSD:

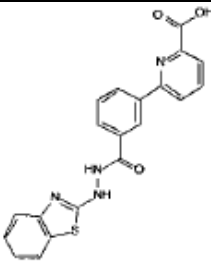
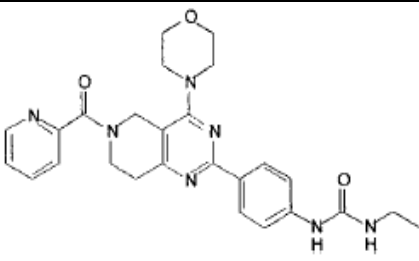
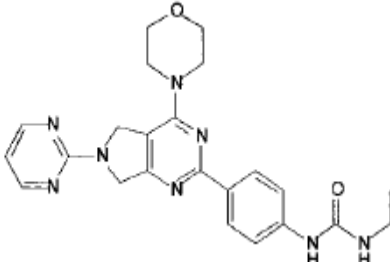
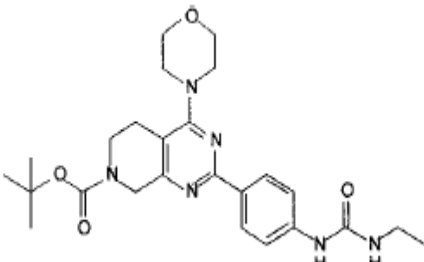
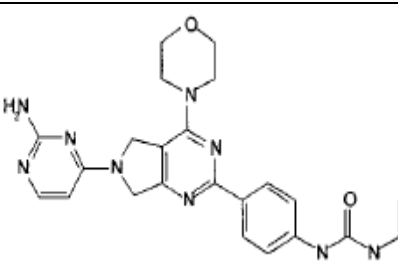
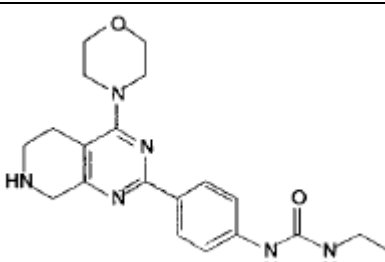
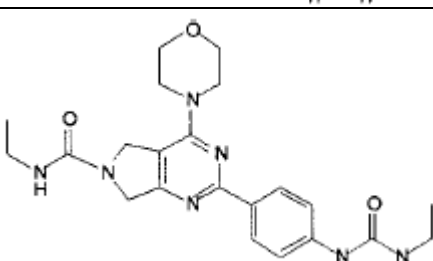
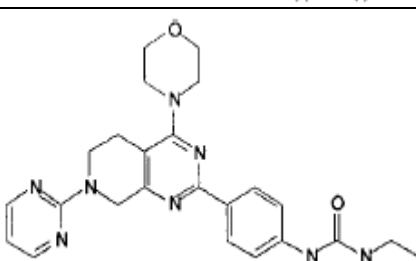
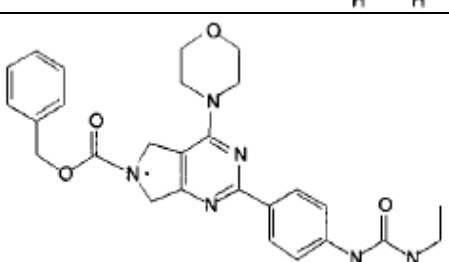
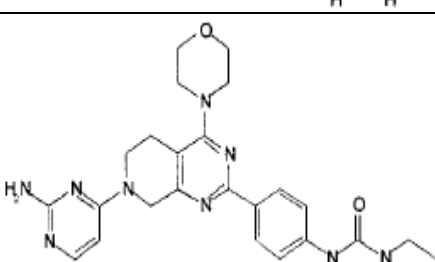
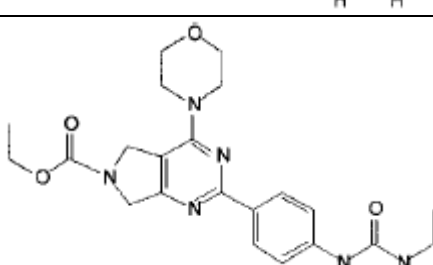
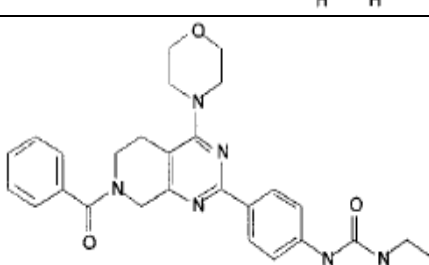
[1446] La EC_{50} se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue una disminución del 50% de los niveles medidos de fosforilación de AKT en S473. Los valores de EC_{50} se calculan utilizando MDL Assay Explorer 3.0.1.8 ajustado una curva sigmoidal con una pendiente variable.

Ejemplo 497

[1447] En la tabla 3 siguiente se proporciona la actividad biológica de ciertos compuestos de la presente invención contra la quinasa mTOR. Ciertos compuestos de la presente invención muestran un valor de K_i en el ensayo de quinasa mTOR (descrito en el ejemplo 90) de ≤ 100 nM. Ejemplos de compuestos que tienen una K_i en el ensayo de mTOR ≤ 100 nM se muestran en la tabla 2 por tener un nivel de actividad de mTOR igual a 1. Ciertos otros compuestos de la presente invención muestran un valor de K_i en el ensayo de la quinasa mTOR > 100 nM y ≤ 5 micromolar. Ejemplos de compuestos que tienen una K_i en el ensayo de mTOR > 100 nM y ≤ 5 micromolar se muestran en la tabla 3 por tener un nivel de actividad de mTOR igual a 2. Ciertos otros compuestos de la presente invención muestran un valor de K_i en el ensayo de la quinasa mTOR > 5 micromolar y ≤ 10 micromolar.

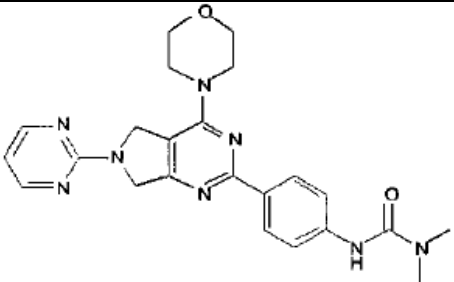
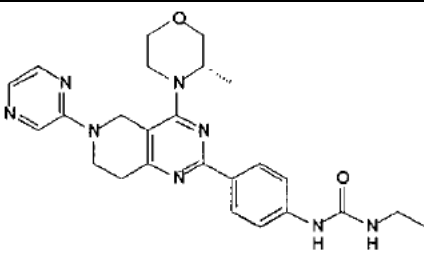
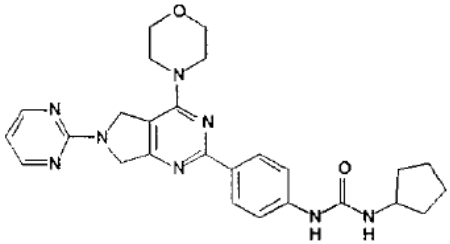
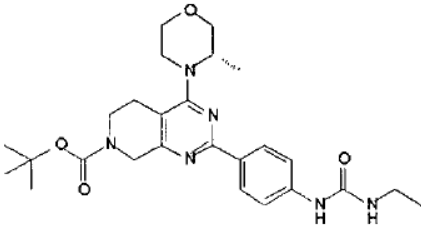
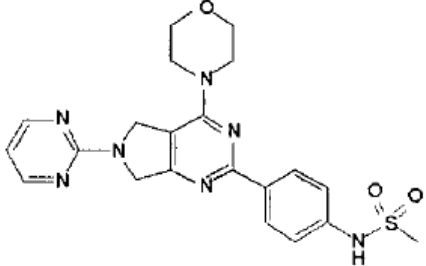
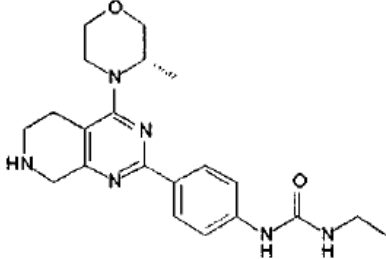
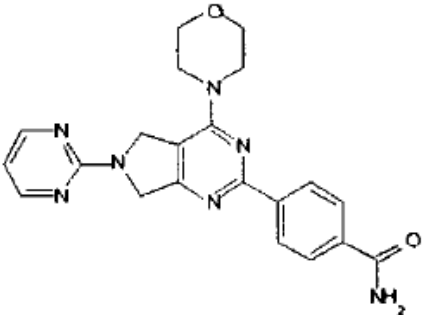
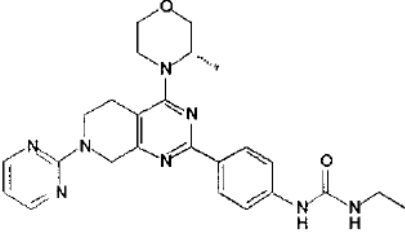
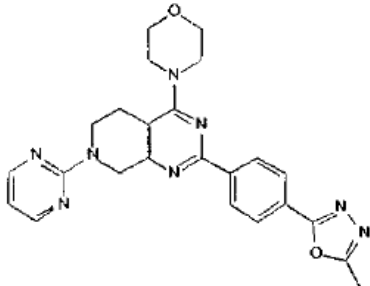
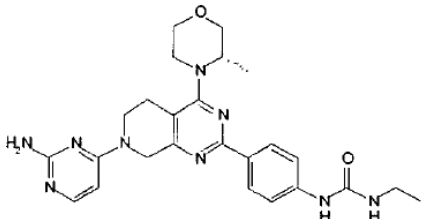
Tabla 3

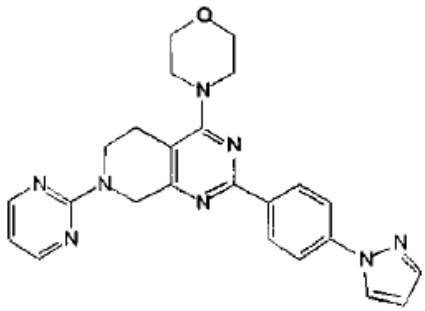
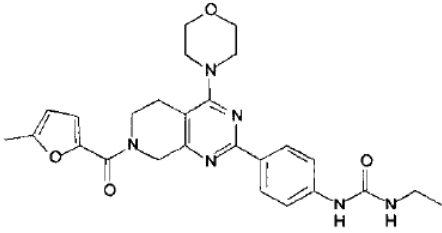
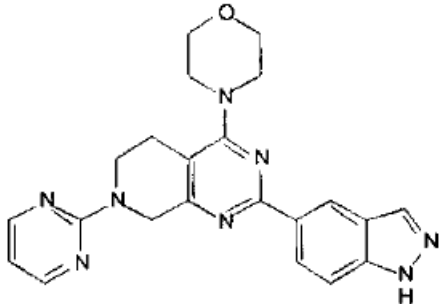
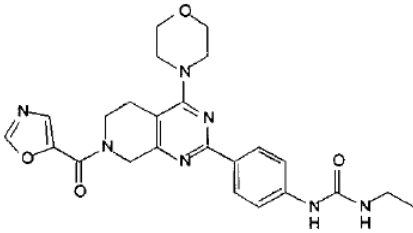
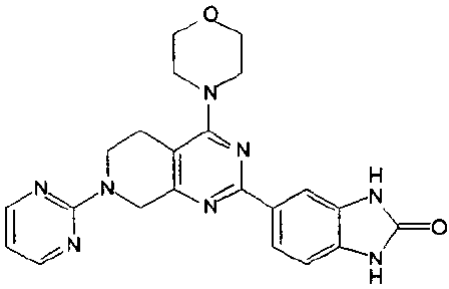
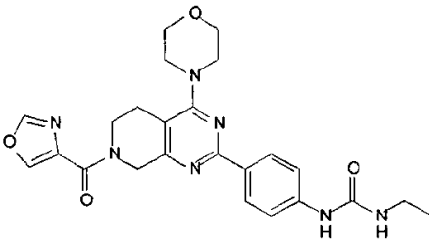
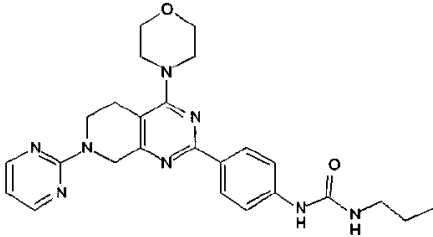
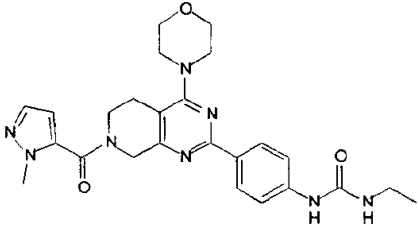
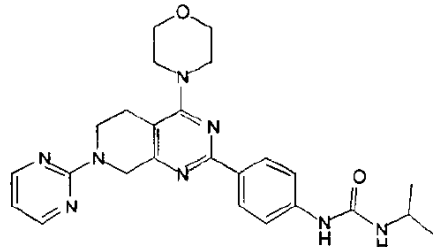
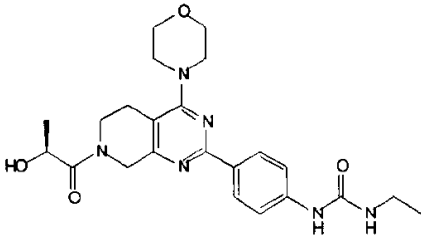
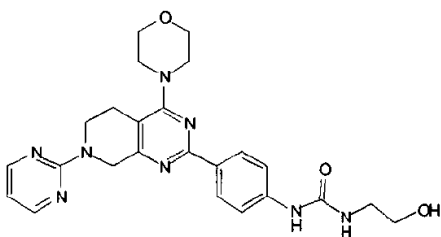
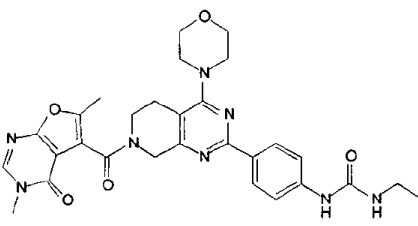
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		1

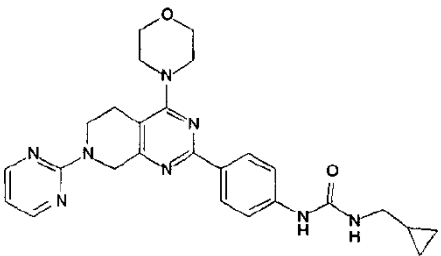
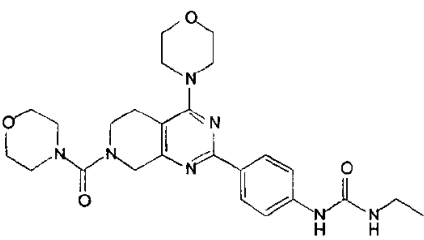
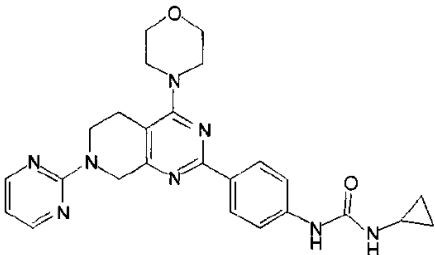
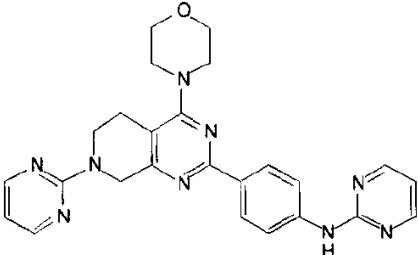
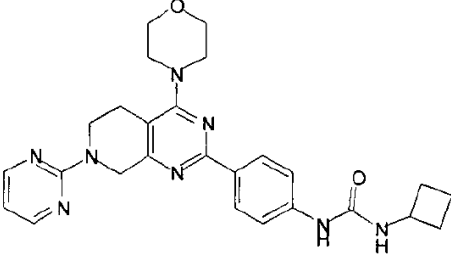
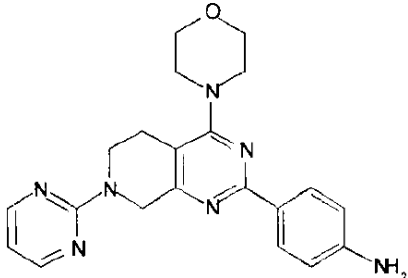
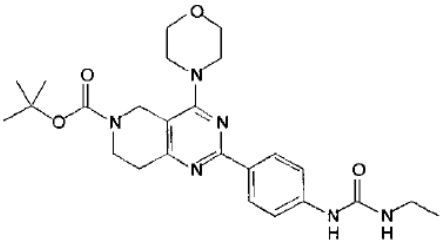
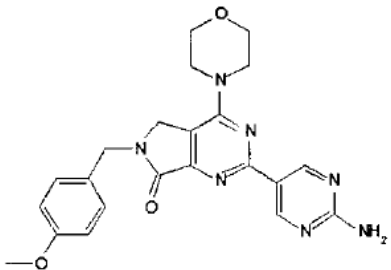
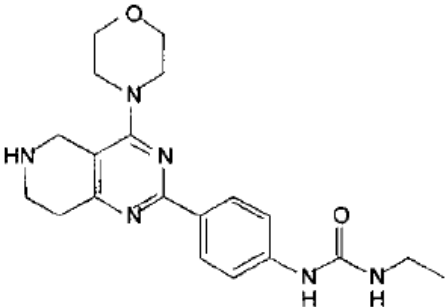
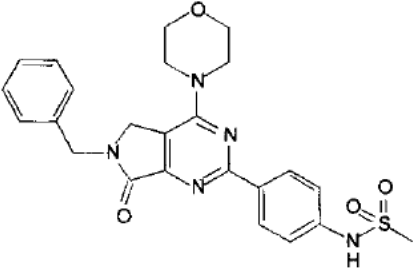
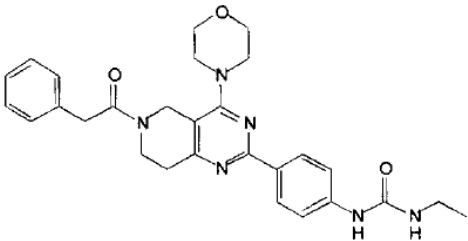
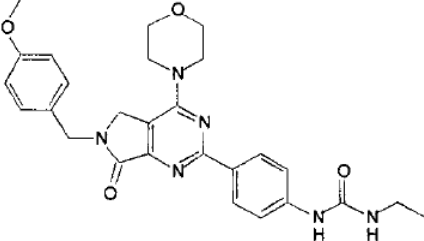
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	N/A		1
	1		1
	1		2
	1		1
	1		1
	1		1

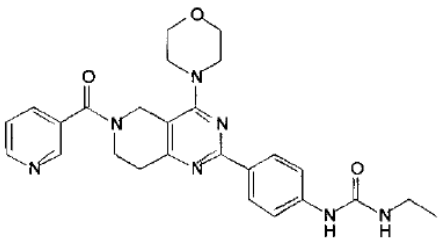
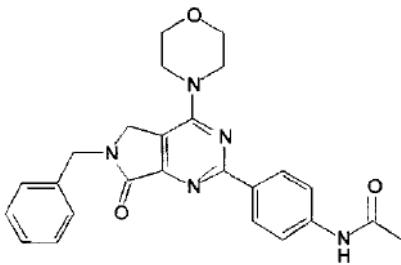
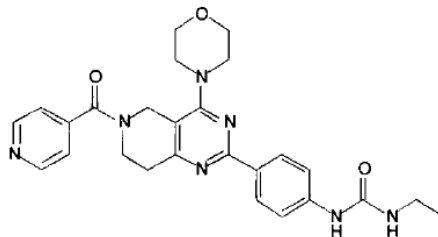
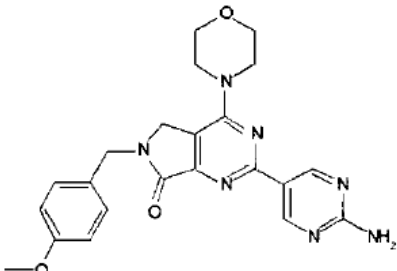
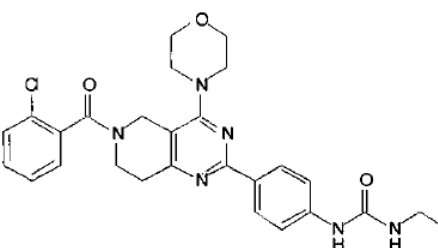
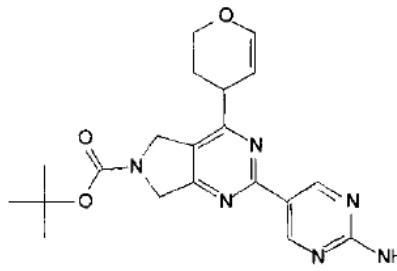
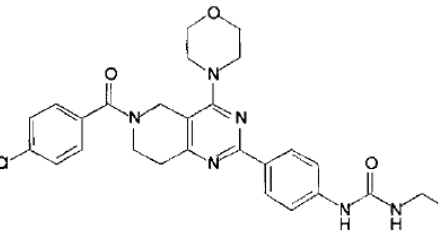
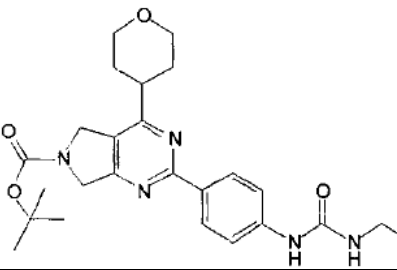
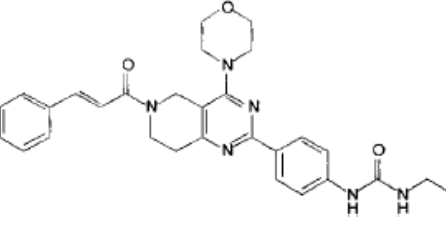
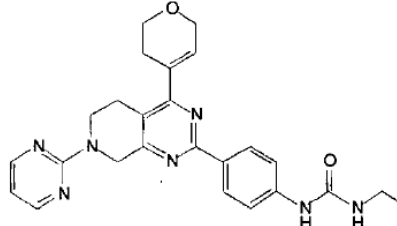
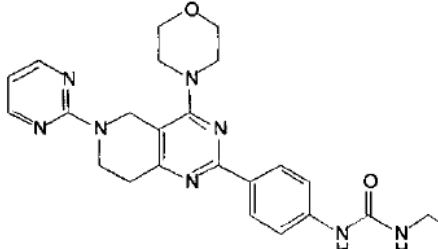
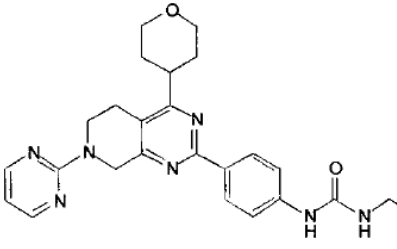
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		1
	1		1
	1		1
	1		1
	1		1
	1		1

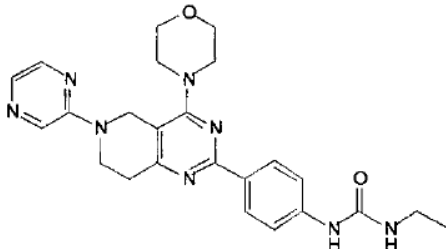
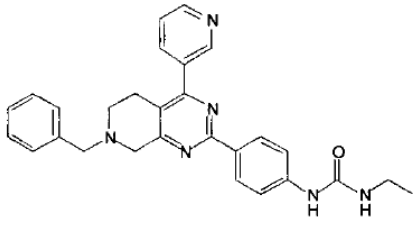
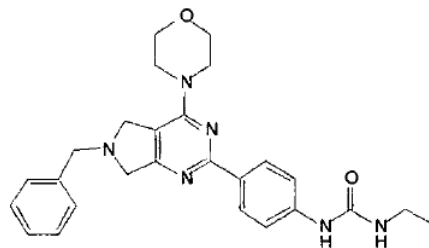
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		1
	1		1
	1		1
	1		1
	2		1
	2		1

Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	2		1
	1		1
	2		1
	2		1
	2		1

Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	2		N/A
	2		1
	2		1
	2		1
	2		1
	2		1

Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		1
	1		1
	1		2
	1		2
	2		2
	1		1

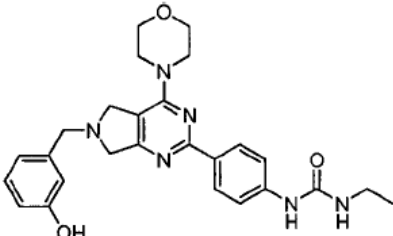
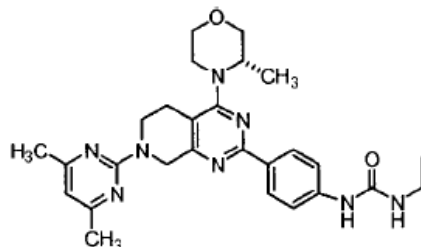
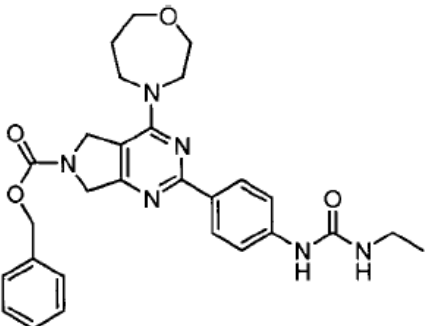
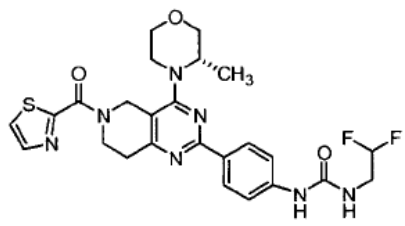
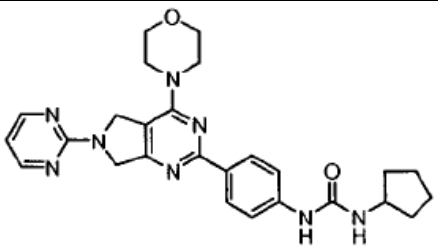
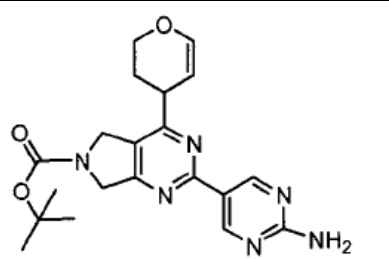
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		2
	2		2
	1		2
	1		2
	1		2
	1		2

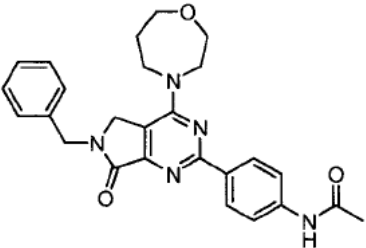
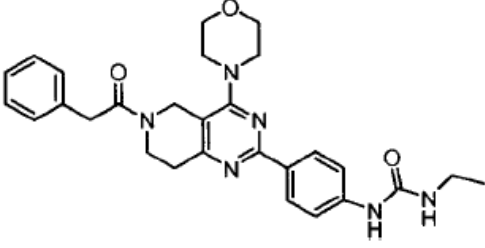
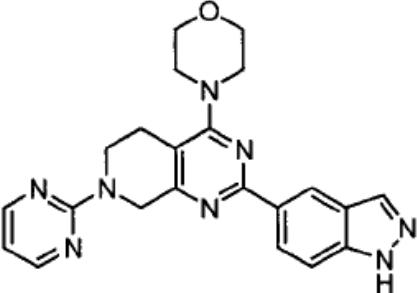
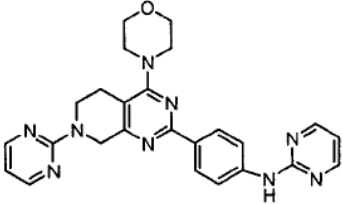
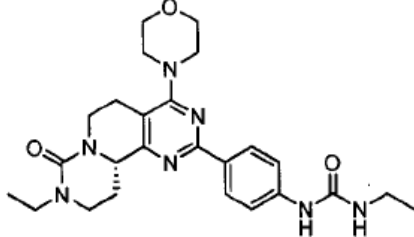
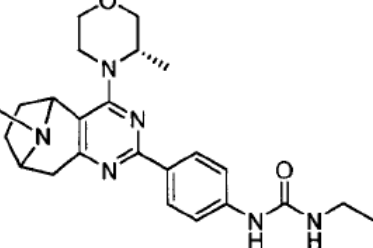
Estructura	Nivel de actividad mTOR	Estructura	Nivel de actividad mTOR
	1		2
			1

Ejemplo 498

5 [1448] En la tabla 4 siguiente se proporciona la actividad biológica de ciertos compuestos de la presente invención contra el ensayo de quinasas mTOR descrito en el ejemplo 496.

Tabla 4

Compuesto	Ki (uM)	Compuesto	Ki (uM)
	0,009		0,004
	0,002		0,032
	0,0412		0,753

Compuesto	Ki (uM)	Compuesto	Ki (uM)
	0,252		0,052
	0,636		0,022
	0,005		0,0042

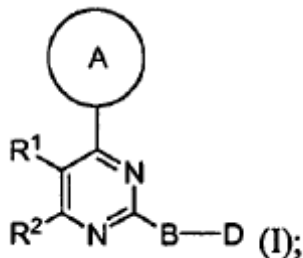
[1449] A continuación, se proporciona la actividad biológica de los compuestos de la presente invención de ejemplo indicados en la tabla 2 (los primeros 468 compuestos de la tabla 2) contra el ensayo de la quinasa mTOR descrito en el ejemplo 496 (Ki en uM): 0,00655, 0,00565, 0,002, 0,00395, 0,00135, 0,01985, 0,00555, 0,09705, 0,00255, 0,00655, 0,0035, 0,0937, 0,12365, 0,01445, 0,0356, 0,05555, 0,04655, 0,25435, 0,0428, 0,01555, 0,0036, 0,07315, 0,0664, 1,11565, 0,01665, 0,0019, 0,02445, 0,0223, 0,0062, 0,00275, 0,00635, 0,0345, 0,01535, 0,00415, 0,00345, 0,0039, 0,00125, 0,0305, 0,0017, 0,00175, 0,009, 0,0134, 0,00295, 0,0009, 0,0047, 0,00285, 0,0021, 0,03185, 0,00925, 0,00165, 0,00705, 0,0025, 0,02775, 0,1147, 0,01875, 0,0066, 0,01285, 0,00225, 0,0042, 0,00255, 0,0061, 0,0018, 0,0017, 0,00295, 0,0064, 0,00535, 0,0037, 0,0056, 0,0016, 0,00145, 0,00145, 0,00365, 0,0032, 0,00185, 0,00235, 0,00215, 0,0016, 0,00205, 0,0131, 0,06425, 0,00095, 0,00495, 0,00095, 0,0049, 0,0009, 0,0044, 0,0007, 0,05805, 0,0011, 0,0029, 0,0024, 0,0124, 0,0014, 0,00265, 0,00325, 0,01715, 0,00275, 0,0006, 0,0023, 0,0038, 0,0008, 0,0715, 0,0023, 0,00085, 0,00505, 0,03865, 0,00405, 0,002, 0,0004, 0,05395, 0,0023, 0,002, 0,0006, 0,00225, 0,0017, 0,0071, 0,0114, 0,01465, 0,0222, 0,00985, 0,02425, 0,0726, 0,00405, 0,0004, 0,0077, 0,011, 0,0092, 0,00505, 0,0047, 0,0093, 0,01805, 0,0084, 0,0099, 0,00625, 0,0015, 0,0031, 0,003, 0,0462, 0,01195, 0,00365, 0,00575, 0,0197, 0,01015, 0,00345, 0,00315, 0,0013, 0,00245, 0,0031, 0,01575, 0,0149, 0,00205, 0,00645, 0,0026, 0,00505, 0,00375, 0,0015, 0,00505, 0,00655, 0,0091, 0,00445, 0,0029, 0,00405, 0,0109, 0,0068, 0,00665, 0,0243, 0,002, 0,01085, 0,02205, 0,0007, 0,00095, 0,023, 0,02145, 0,0108, 0,07455, 0,01055, 0,0056, 0,0038, 0,0029, 0,0177, 0,00215, 0,0058, 0,0042, 0,01885, 0,0073, 0,0118, 0,0034, 0,0181, 0,0328, 0,00745, 0,00815, 0,00235, 0,00925, 0,0526, 0,0167, 0,00925, 0,0228, 0,031, 0,0058, 0,00665, NA (no disponible), 0,00685, 0,00525, 0,0054, 0,0045, 0,00245, 0,06335, 0,0339, 0,02485, 0,0315, 0,02025, 0,01975, 0,00075, 0,00505, 0,00525, 0,01995, 0,0338, 0,0736, 0,0149, 0,0384, 0,00245, 0,00075, 0,0021, 0,00285, 0,0013, 0,0084, 0,00865, 0,01745, 0,022, 0,0067, 0,0062, 0,00195, 0,00185, 0,00965, 0,012, 0,0031, 0,00695, 0,00405, 0,01525, 0,02545, 0,02985, 0,03305, NA (no disponible), 0,01935, 0,56695, 0,00345, 0,0111, 0,00245, 0,00455, 0,00465, 0,00235, 0,0457, 0,3027, 0,02135, 0,0011, NA (no disponible), 0,00465, 0,0023, 0,0126, 0,05125, 0,00375, 0,00395, 0,0042, 0,0102, 0,00545, 0,00615, 0,0098, 0,0023, NA (no disponible), 0,0064, 0,0014, 0,0076, 0,00505, 0,0067, 0,00325, 0,0011, 0,01695, 0,0211, 0,0316, NA (no disponible), 0,01545, 0,0039, 0,0029, 0,00505, 0,00425, 0,02035, 0,00685, 0,0044, 0,0052, 0,00445, 0,0088, 0,00305, 0,00305, 0,00345, 0,00215, 0,00605, 0,0061, 0,00335, 0,00385, 0,0037, 0,00205, 0,0025, 0,0008, 0,0045, 0,0075, 0,0078, 0,00345, 0,00715, 0,00185, 0,0029, 0,005, 0,00225, 0,01365, 0,00475, 0,00175, 0,0986, 0,0054, 0,0339, 0,00365, 0,00325, 0,004, 0,0032, 0,00465, 0,0098, 0,00505, 0,0023, 0,007, 0,00685, 0,0221, 0,0023, 0,00165, 0,00475, 0,0021, 0,00185, 0,0054, 0,00245, 0,00305, 0,00225, 0,0049, 0,00125, 0,0019, 0,00625, 0,00365, 0,0041, 0,1445, 0,0017, 0,1105, 0,08505, 0,076, 0,71805, 0,00435, 0,0038, 4,3262, 0,00215, NA (no disponible), 0,00145, 0,00275, 0,00185, 0,00275, 0,0019, 0,0046, 0,00375, 0,0012, 0,0009, 0,001, 0,01375, 0,0032, 0,00395, 0,0009, 0,0015, 0,0028, 0,0047, 0,00605, 0,00285, 0,0017, 0,0019, 0,0055, 0,0038, 0,00235,

ES 2 432 821 T3

5 0,00995, 0,0041, 0,01605, 0,0057, 0,0179, 0,0749, 0,0038, 0,00635, 0,00925, 0,00615, 0,0124, 0,20935, 0,1005, 0,0037, 0,00785, 0,0081, 0,00965, 0,61265, 0,0094, 0,01235, 0,0023, 0,00335, 0,00615, 0,0249, 0,01035, 0,0369, 0,6528, 0,56695, 0,0118, 0,0059, 0,01885, 0,0066, 0,00405, 0,0281, 0,0193, 1,627, 0,00805, 0,0176, 0,009, 0,0033, 0,0046, 0,0014, 0,0107, 0,03685, 0,0067, 0,01145, 0,05255, 0,28655, 0,03755, 0,11915, 0,00615, 0,0128, 0,0089, 0,0081, 0,00585, 0,0044, 0,0061, 0,2272, 0,00305, 0,0043, 0,0154, 0,00235, 0,0089, 0,00865, 0,00675, 0,20495, 0,01235, 0,00875, 0,006, 0,0055, 0,0143, 0,00485, 0,00495, 0,00695, 0,0086, 0,00625, 0,00285, 0,00315, 0,00295, 0,0029, 0,00775, 0,0068, 0,14125, 0,00405, 0,00355, 0,01555, 0,0251, 0,0064, y NA (no disponible).

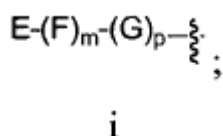
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en la fórmula I,

A es un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S como vértices del anillo, y que tiene de 0 a 2 dobles enlaces; fusionado opcionalmente al anillo heterocíclico de A está un anillo arilo de 6 miembros o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y en el que el anillo A, y si están presentes, el anillo arilo de 6 miembros o el anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros fusionados al mismo, están adicionalmente sustituidos con de 0 a 5 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)R^c$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)R^c$, $-R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^aC(O)R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^a$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^a$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2R^c$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)R^c$, halógeno, F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$, en los que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ (fenilo), y opcionalmente R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^c se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ (fenilo), y cualquiera de dos sustituyentes unidos al mismo átomo en el anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 5 miembros sustituidos con 0-3 sustituyentes R^A ; R^1 y R^2 se combinan con los átomos a los que se unen para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que comprende $-N(W)-$ como uno de los vértices del anillo, en el que W está representado por la fórmula i



en la que E es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} y heteroalquilo C_{1-6} ; y en la que E está sustituido independientemente con de 0 a 5 sustituyentes R^E seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NR^dR^e$, $-SR^d$, $-OR^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-NR^dC(O)R^e$, $-OC(O)R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-R^f$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OR^d$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R^d$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(O)R^e$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R^f$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-C(=NOR^d)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^dS(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2R^d$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2NR^dR^e$, $-(CH_2)_{1-4}-NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}-N_3$ y $-(CH_2)_{1-4}-CN$; en los que R^d y R^e se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} heterocicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo, y opcionalmente R^d y R^e , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^f se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ -fenilo; y en el que cualquiera de dos sustituyentes localizados en átomos adyacentes o localizados en el mismo átomo de E se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros;

F es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-6} , alquenilenilo C_{2-6} , alquinilenilo C_{2-6} y heteroalquilenilo C_{1-6} ; en los que F está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes R^F seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-NR^gR^h$, $-SR^g$, $-OR^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^h$, $-NR^gC(O)R^i$, $-OC(O)R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-OC(O)NR^gR^h$, $NR^gS(O)_2NR^gR^h$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-R^i$, $-NO_2$, $-N_3$, $=O$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-SR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)OR^g$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R^i$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gC(O)R^h$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R^i$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^gS(O)_2NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2R^g$, $-(CH_2)_{1-4}-S(O)_2NR^gR^h$, $-(CH_2)_{1-4}-NO_2$, $-(CH_2)_{1-4}-N_3$ y $-(CH_2)_{1-4}-CN$; en los que R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} ,

heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo, y opcionalmente R^g y R^h, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; Rⁱ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

5 G es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -NHC(=NOH)-, -S(O)₀₋₂- y -NHS(O)₂-;

los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1;

10 en el que el anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros formado por la combinación de R¹ y R² comprende además opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y está sustituido con de 0 a 5 sustituyentes R^R seleccionados del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NR^lR^k, -SR^l, -OR^l, -C(O)OR^l, -C(O)NR^lR^k, -NHC(O)R^l, -OC(O)R^l, -R^m, -CN, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄OR^l, -(CH₂)₁₋₄NR^lR^k, -(CH₂)₁₋₄-CO₂R^l, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^lR^k, alquilenilo C₂₋₄-CO₂R^l, alquilenilo C₂₋₆-C(O)NR^lR^k, =O, =S, y =N-CN, en los que R^l y R^k se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(Ph), y R^l y R^k, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y R^m se selecciona entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, y -(CH₂)₁₋₄-(Ph), y en los que cuando R¹ y R² se combinan para formar un anillo heterocíclico monocíclico 5 a 8 miembros, entonces cualquiera de dos sustituyentes unidos al mismo átomo o átomos adyacentes en el anillo heterocíclico monocíclico 5 a 8 miembros se combinan opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y están sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R^R;

25 B es un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenileno y heteroarileno de 5 a 6 miembros, y está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes R^B seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, -CN, -N₃, -NO₂, -C(O)ORⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -NRⁿC(O)R^o, -NRⁿC(O)NRⁿR^o, -ORⁿ, -NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-C(O)ORⁿ, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-ORⁿ, -(CH₂)₁₋₄-NRⁿR^o, -(CH₂)₁₋₄-SR^p y R^p; en los que Rⁿ y R^o se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(fenilo) o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, Rⁿ y R^o se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-(fenilo), en los que cualquiera de dos sustituyentes, sin incluir el grupo D, localizados en átomos adyacentes de B se combinan opcionalmente para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituidos con 0-2 sustituyentes R^B;

35 D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)OR⁴, -OC(O)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-CN)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-OR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(=N-NR⁴)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³S(O)₂NR⁴R⁵ y -NR³S(O)₂R⁴, en los que R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alquilenilo C₂₋₆; R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀, y R⁴ y R⁵, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo y están sustituidos con de 0-3 sustituyentes R^D; y en los que R³, R⁴ y R⁵ están sustituidos además con de 0 a 3 sustituyentes R^D seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN, -NR^qR^r, -OR^q, -SR^q, -C(O)OR^q, -C(O)NR^qR^r, -NR^qC(O)R^r, -NR^qC(O)OR^s, -(CH₂)₁₋₄-NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-OR^q, -(CH₂)₁₋₄-SR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)OR^q, -(CH₂)₁₋₄-C(O)NR^qR^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)R^r, -(CH₂)₁₋₄-NR^qC(O)OR^r, -(CH₂)₁₋₄-CN, -(CH₂)₁₋₄-NO₂, -S(O)R^r, -S(O)₂R^r, =O, y -R^s; en los que R^q y R^r se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀; y R^s, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₅₋₁₀; y en los que el grupo D y un sustituyente localizado en un átomo adyacente del anillo B se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo y están sustituidos con 0-3 sustituyentes R^D.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que A es un anillo de 5 a 8 miembros y está sustituido además con de 0 a 3 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OC(O)R^c, -OR^a, -SR^a, -S(O)₂R^c, -S(O)R^c, -R^c, -(CH₂)₁₋₄-NR^aR^b, -(CH₂)₁₋₄-OR^a, halógeno, F, Cl, Br, I, -NO₂, -CN y -N₃, en el que R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, y opcionalmente R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros; R^c se selecciona entre alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄ (fenilo);

60 B se selecciona del grupo que consiste en fenileno, piridileno, pirimidileno, piridazinileno y pirazinilina y está sustituido con de 0 a 4 sustituyentes R^B seleccionados entre halógeno, F, Cl, Br, I, -CN, -N₃, -NO₂, -C(O)ORⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -NRⁿC(O)R^o, -NRⁿC(O)NRⁿR^o, -ORⁿ, -NRⁿR^o y R^p; en los que Rⁿ y R^o se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, heteroalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, Rⁿ y R^o se combinan opcionalmente para formar un anillo de 3 a 6 miembros; R^p es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocicloalquilo C₃₋₇; D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -NR³C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)NR⁴R⁵, -

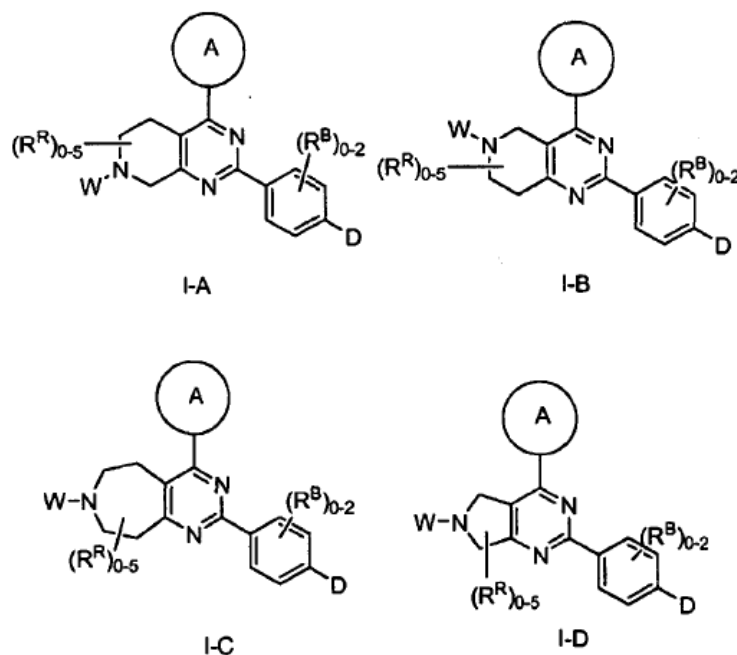
$\text{NR}^3\text{C}(=\text{N-CN})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, en los que R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} ; R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} , y R^4 y R^5 , cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo; y en los que R^3 , R^4 y R^5 están además sustituidos con de 0 a 3 sustituyentes R^D seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^q\text{R}^r$, $-\text{OR}^q$, $-\text{SR}^q$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^q$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^q\text{R}^r$, $-\text{NR}^q\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{NR}^q\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NR}^q\text{R}^r$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-OR}^q$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-SR}^q$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-C}(\text{O})\text{OR}^q$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-C}(\text{O})\text{NR}^q\text{R}^r$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NR}^q\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NR}^q\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$, $=\text{O}$, y $-\text{R}^s$; en los que R^q y R^r se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} ; y R^s , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_6 y heteroarilo C_{5-6} ; y en los que el grupo D y un sustituyente localizado en un átomo adyacente del anillo B se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como vértices del anillo.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que el anillo A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, 3-metil-morfolin-4-ilo, 3-etil-morfolin-4-ilo, 3-iso-propil-morfolin-4-ilo, 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-isopropil-morfolin-4-ilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo y está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes R^A seleccionados del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{R}^c$, halógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$, en los que R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y cicloalquilo C_{3-6} , en los que opcionalmente R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 3 a 6 miembros, y R^c se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; y B es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenileno, pirimidinileno y piridileno opcionalmente sustituidos.

4. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^A seleccionados entre NR^aR^b , $-\text{OR}^a$ y $-\text{R}^c$.

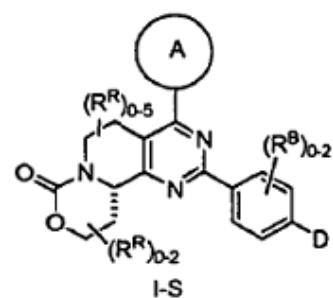
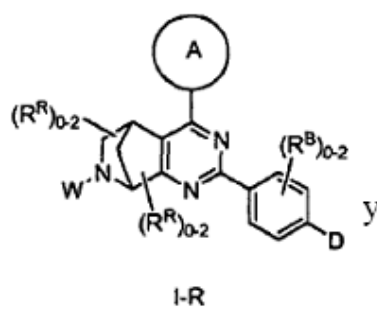
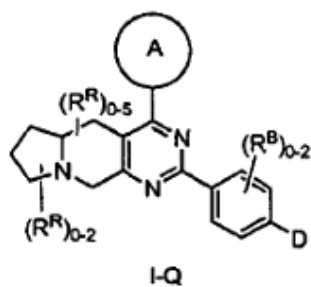
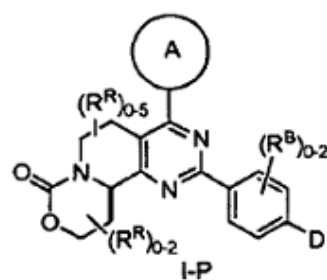
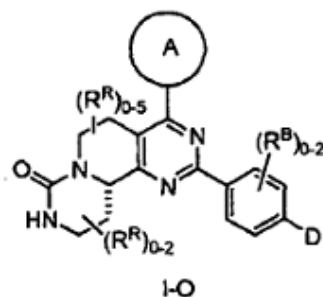
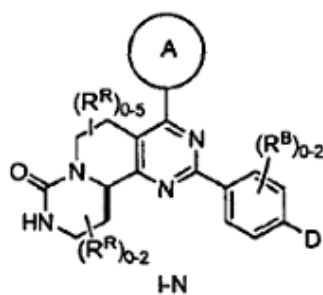
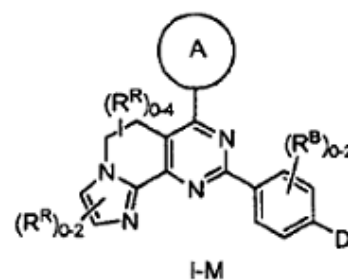
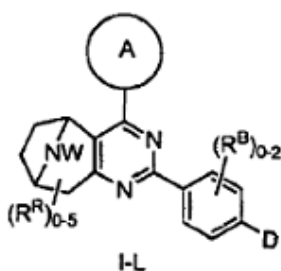
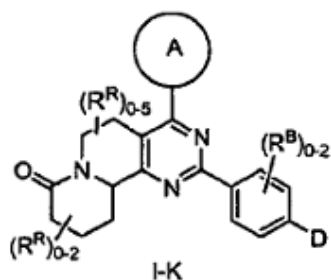
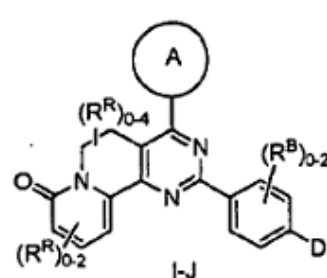
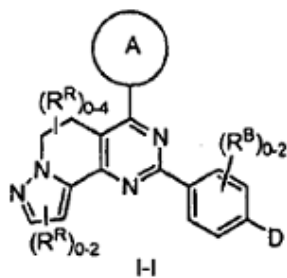
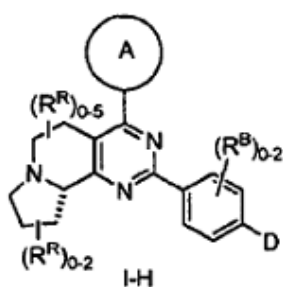
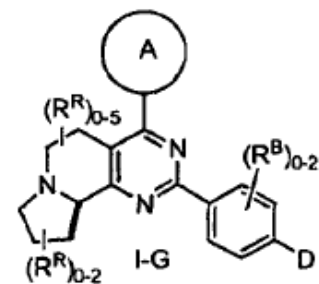
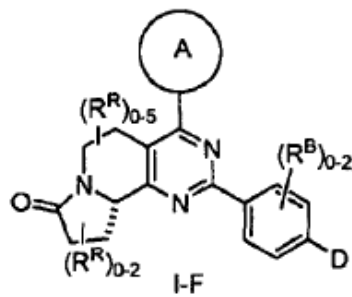
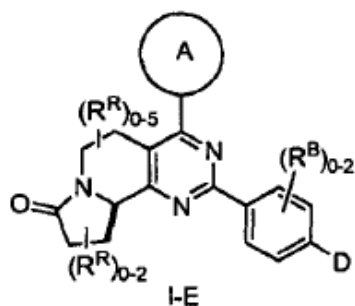
5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que B es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en 1,4-fenileno, 2,5-piridileno y 2,4-piridileno.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es de una subfórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que R^R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{R}^m$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-CO}_2\text{R}^l$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-C}(\text{O})\text{NR}^l\text{R}^k$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-OR}^l$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-NR}^l\text{R}^k$, alquenileno $\text{C}_{2-4}\text{-CO}_2\text{R}^l$, alquenileno $\text{C}_{2-4}\text{-C}(\text{O})\text{NR}^l\text{R}^k$ y $=\text{O}$; y R^B se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO_2 y R^p , en el que R^p se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} .

7. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es de una subfórmula seleccionada del grupo que consiste en



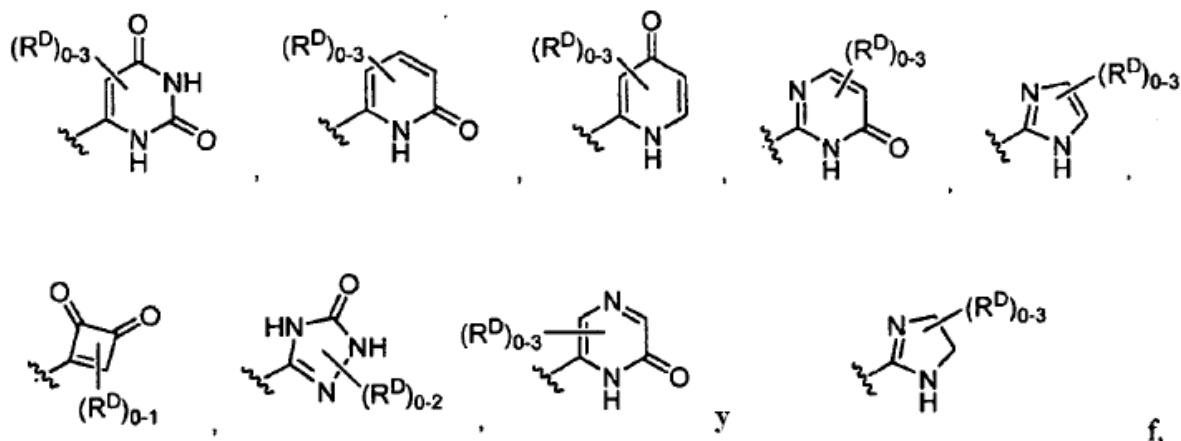
en las que R^R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, F, Cl, Br, I y $-R^m$; y R^B se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, NO_2 y R^p , en el que R^p se selecciona entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} .

8. Compuesto, según la reivindicación 6 ó 7, en el que D se selecciona del grupo que consiste en $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(=N-CN)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, y $-NR^3S(O)R^4$.

9. Compuesto, según la reivindicación 6 ó 7, en el que D es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre $-NR^3C(O)NR^4R^5$ y $-NR^4R^5$, en el que R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} , y R^4 y R^5 , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituidos.

10. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} y heterociclilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituidos.

11. Compuesto, según la reivindicación 10, en el que D es $-NR^4R^5$, en el que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y R^5 es heterociclilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



en el que el átomo de hidrógeno unido a uno o más de los vértices de nitrógeno o carbono del anillo en el anillo de heterocicloalquilo C_{3-7} está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^D seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-NR^qR^r$, $-OR^q$, y R^s .

12. Compuesto, según la reivindicación 11, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

5

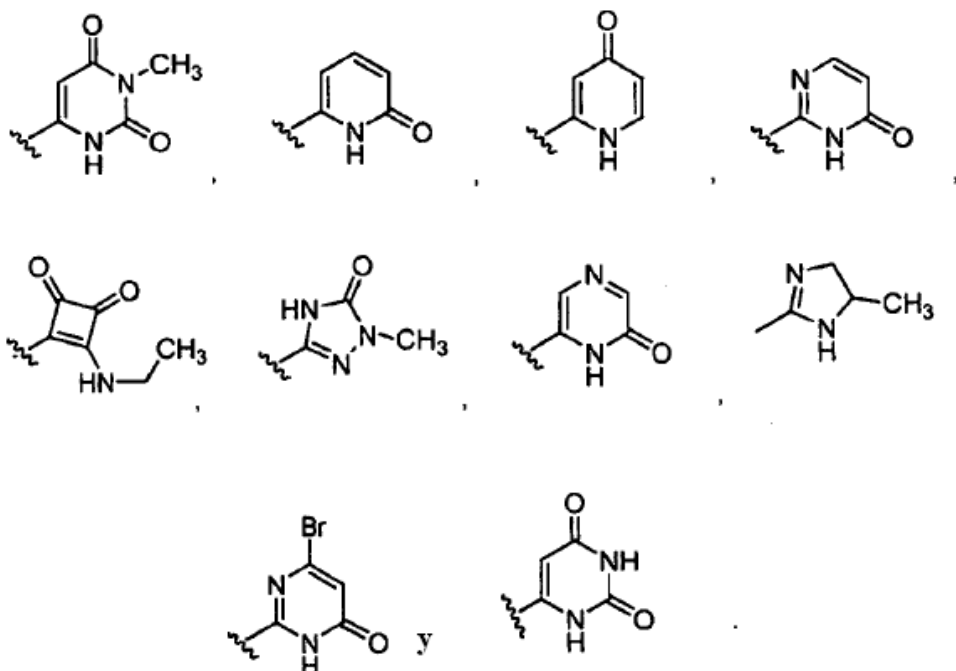
10

15

20

25

30



35

13. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que D es $-NR^4R^5$, en la que R^4 y R^5 se combinan para formar un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo.

40

14. Compuesto, según la reivindicación 9, en el que D es $-NR^3C(O)NR^4R^5$, en el que R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y fenilo opcionalmente sustituido.

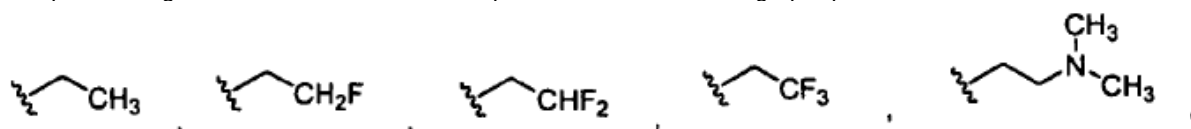
45

15. Compuesto, según la reivindicación 14, en el que uno de R^4 y R^5 es hidrógeno.

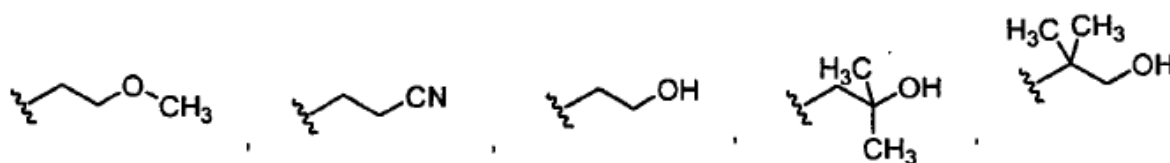
16. Compuesto, según la reivindicación 15, en el que R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .

17. Compuesto, según la reivindicación 16, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en

50

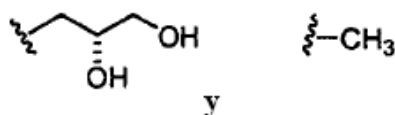


55



60

65

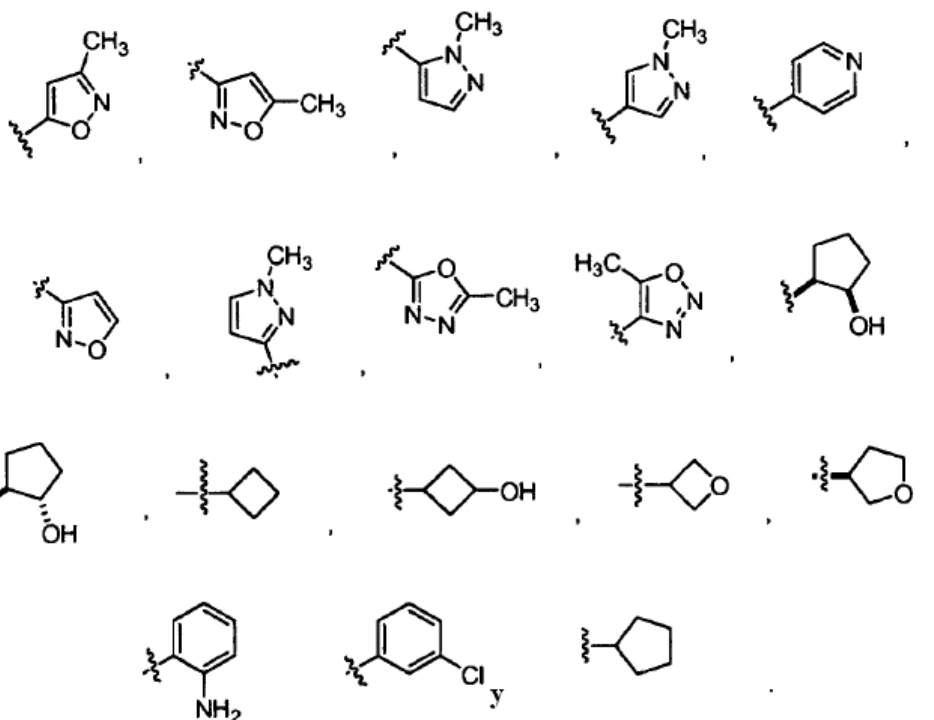


18. Compuesto, según la reivindicación 17, en el que R^5 es etilo.

19. Compuesto, según la reivindicación 14, en el que R^3 y R^4 con cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-oxepanilo, 3-oxepanilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo y fenilo opcionalmente sustituidos.

20. Compuesto, según la reivindicación 19, en el que R^5 está sustituido independientemente con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^qR^r$ y $-OR^q$.

21. Compuesto, según la reivindicación 20, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en



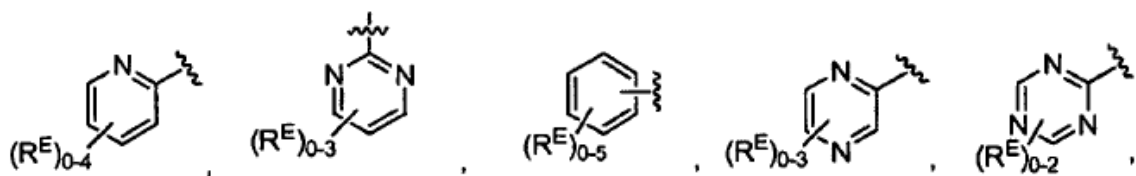
22. Compuesto, según la reivindicación 1, 6 ó 7, en el que en la fórmula i, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} ; F es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenileno C_{2-4} , heteroalquilenilo C_{1-4} , G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)_2-$; y los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1.

23. Compuesto, según la reivindicación 22, en el que en la fórmula i, E es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furanilo, triazinilo, tiadiazolilo, imidazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, tetrahidropirimidinilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos; F es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-4} , alquenileno C_{2-6} , heteroalquilenilo C_{1-4} , G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHS(O)_2-$; y los subíndices m y p son cada uno independientemente un número entero de 0 a 1.

24. Compuesto, según la reivindicación 23, en el que E es un arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} seleccionado del grupo que consiste en

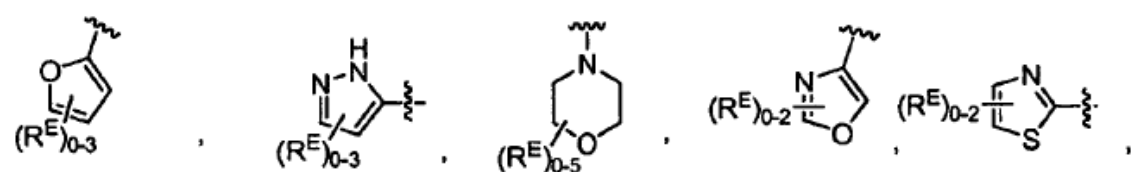
5

10



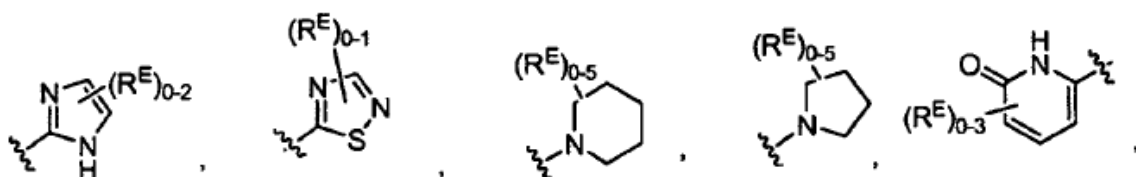
15

20



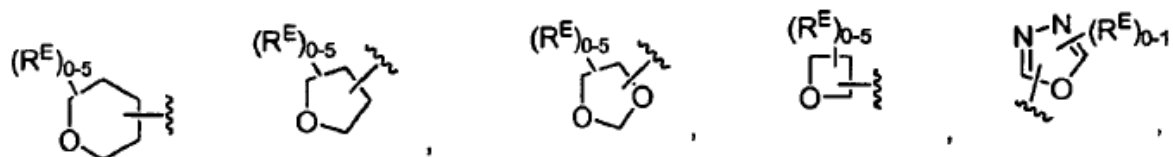
25

30



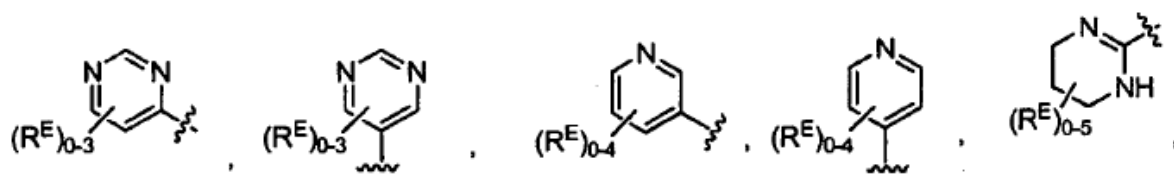
35

40



45

50



55

60

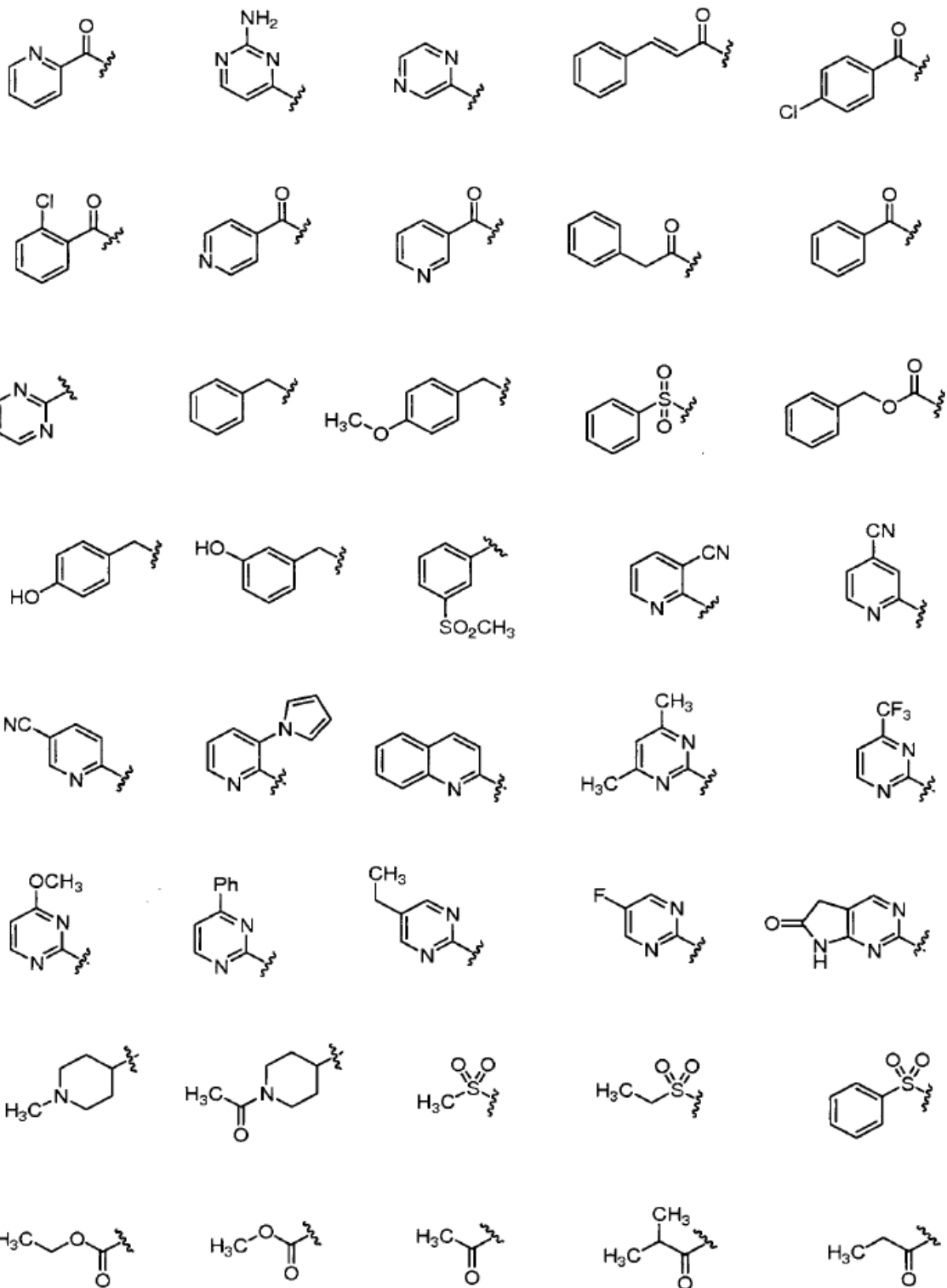


en los que el átomo de hidrógeno unido a uno o más vértices de nitrógeno o carbono del anillo en el anillo de arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-8} , y cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^E .

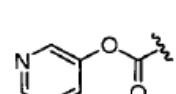
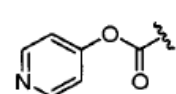
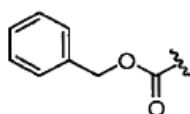
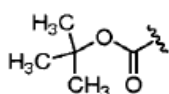
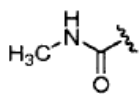
25. Compuesto, según la reivindicación 22, en el que los subíndices m y p son cada uno 1.

26. Compuesto, según la reivindicación 22, en el que el subíndice m es 0 y el subíndice p es 1.

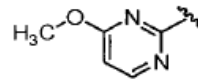
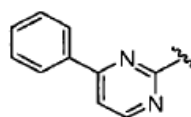
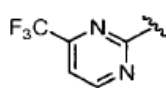
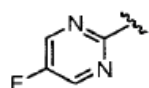
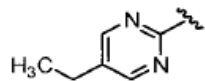
27. Compuesto, según la reivindicación 1, 6 ó 7, en el que W se selecciona del grupo que consiste en:



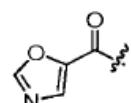
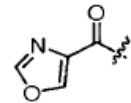
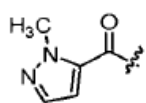
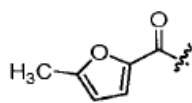
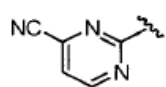
5



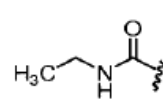
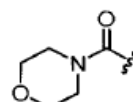
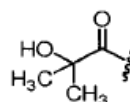
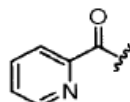
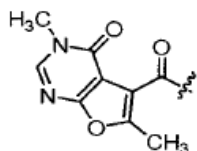
10



15



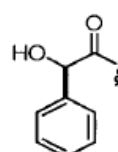
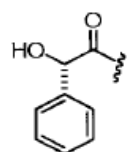
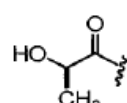
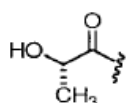
20



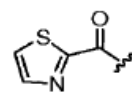
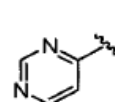
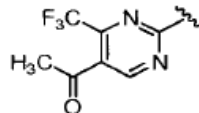
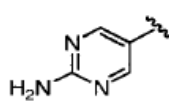
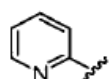
25

30

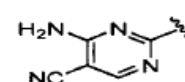
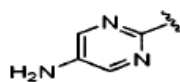
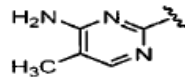
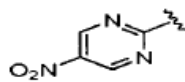
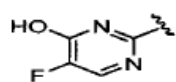
35



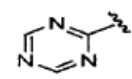
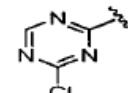
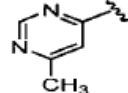
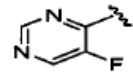
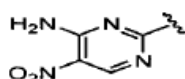
40



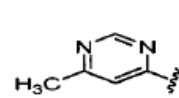
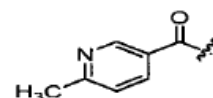
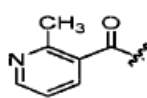
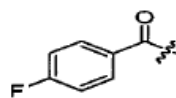
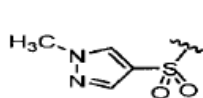
45



50

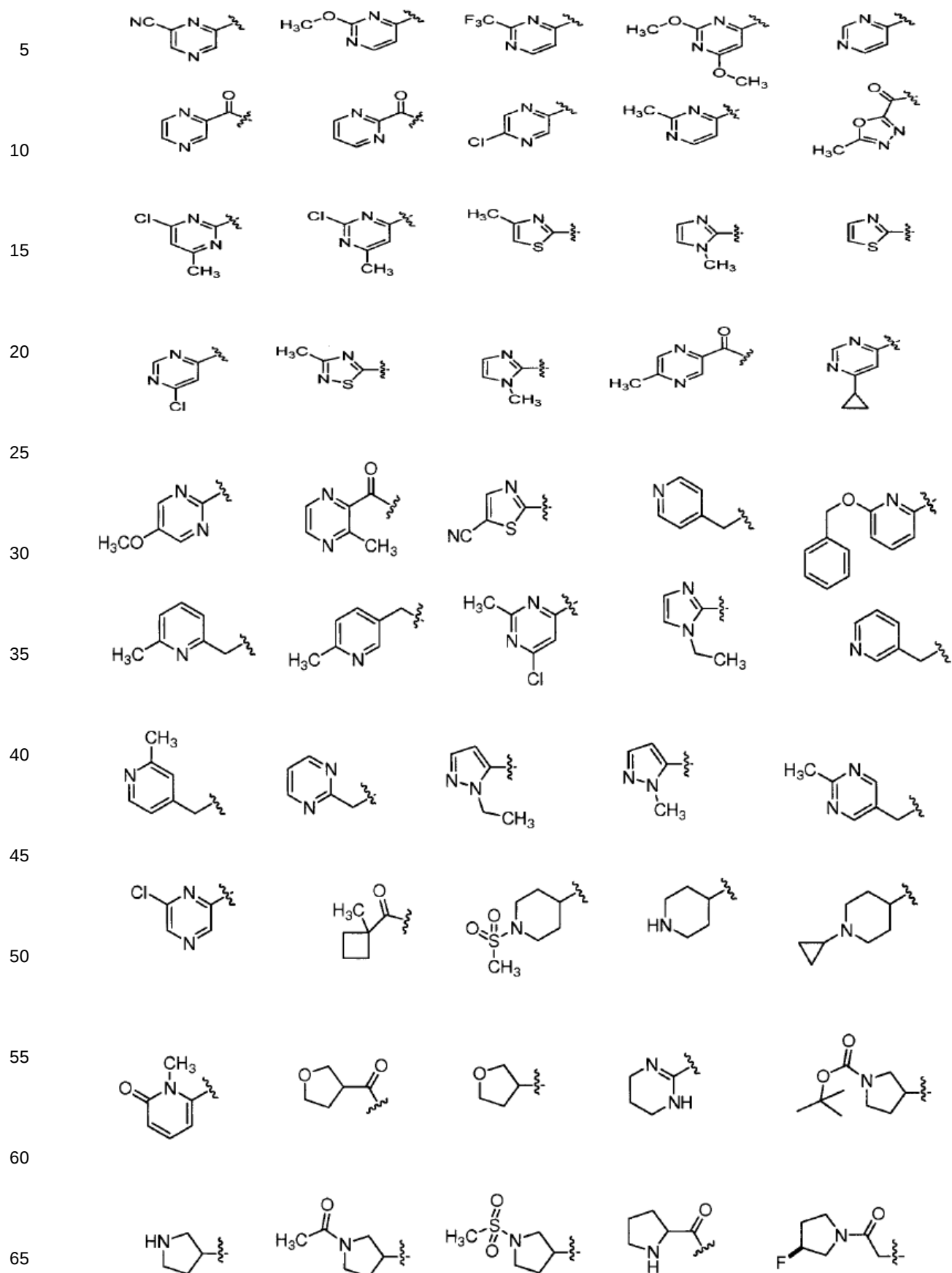


55



60

65



Chemical structures of various amide-containing compounds, including fluorinated piperidines, a piperazine derivative, a fluorinated pyrrolidine, a morpholine, and a pyridine derivative.













CC[C@H](O)C(=O)C CC[C@@H](O)C(=O)C CC(C)COC(=O)C CCCCO CC(=O)C

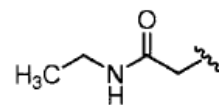
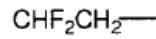
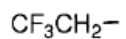
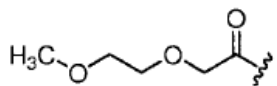
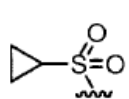
CC(C)C CC(C)(O)C(=O)C CC(C)(O)CC CC(C)OC(=O)C CC(C)NC(=O)C

Chemical structures of five branched alcohols:

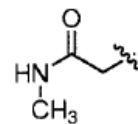
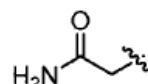
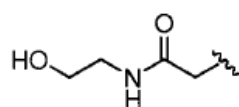
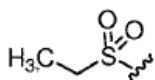
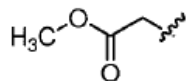
- 2-methyl-1-butanol
- 2-methyl-2-butanol
- 2-methyl-3-butanol
- 2-methyl-1-butanol (isomer)
- 2-methyl-2-butanol (isomer)

CC(C)C CC(C)(O)C(=O)C CC(C)(O)C(=O)C CCOC(=O)C N#CCC(=O)C

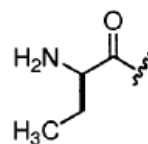
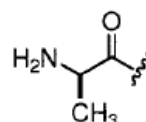
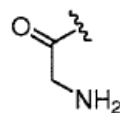
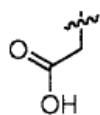
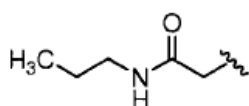
5



10

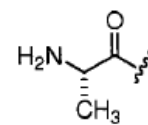
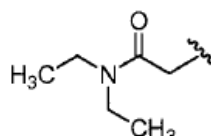
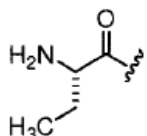
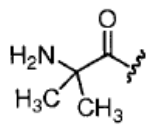
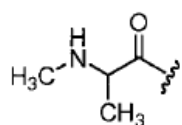


15



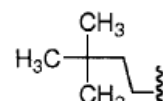
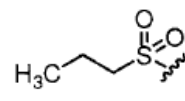
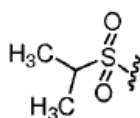
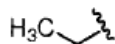
20

25

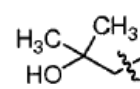
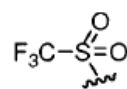
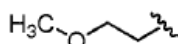
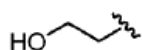
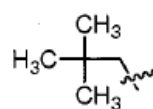


30

35

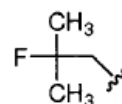
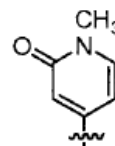
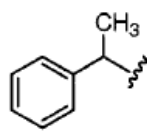
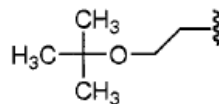
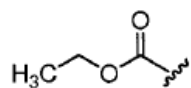


40

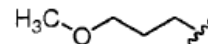
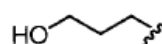
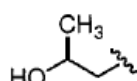
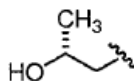
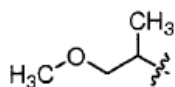


45

50

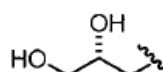
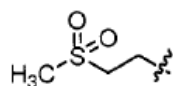


55



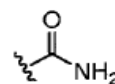
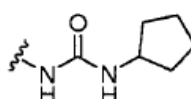
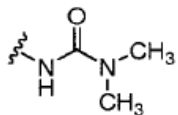
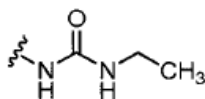
60

65

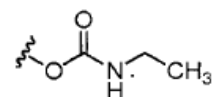
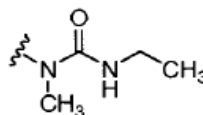
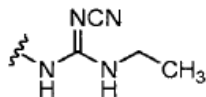
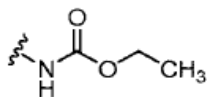


28. Compuesto, según la reivindicación 1, 6 ó 7, en el que D se selecciona del grupo que consiste en:

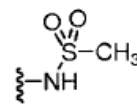
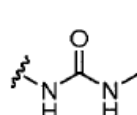
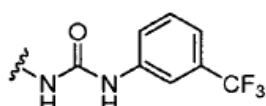
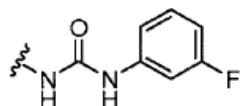
5



10

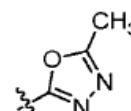
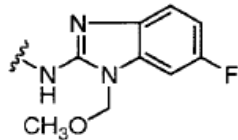
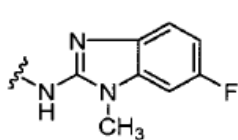


15



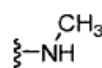
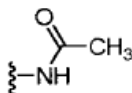
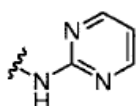
20

25

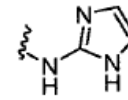
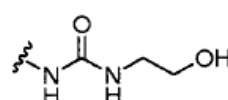
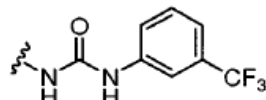
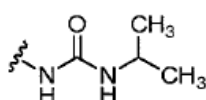


30

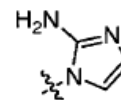
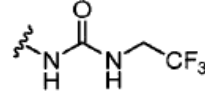
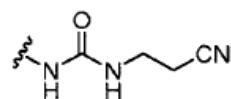
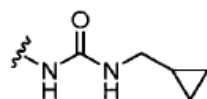
35



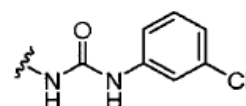
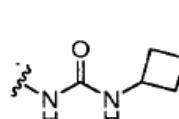
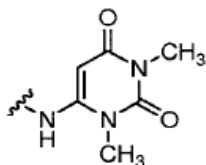
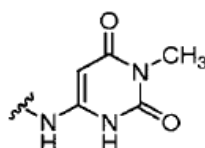
40



45

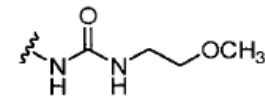
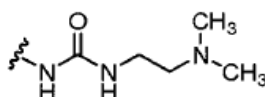
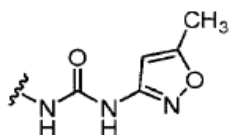
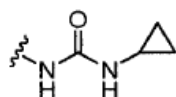


50



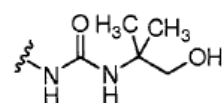
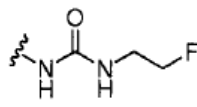
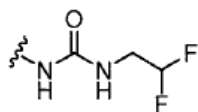
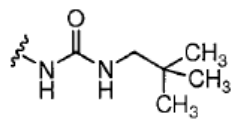
55

60

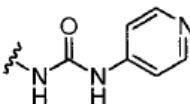
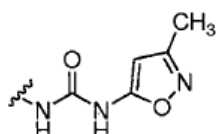
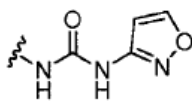
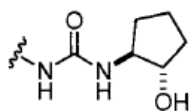


65

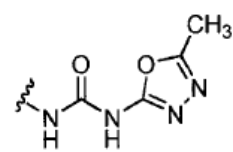
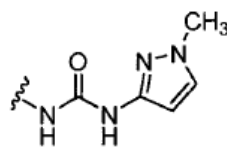
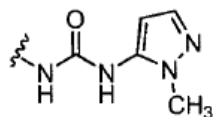
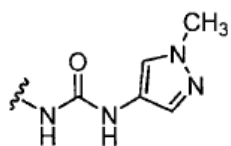
5



10

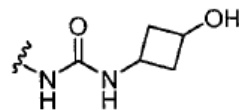
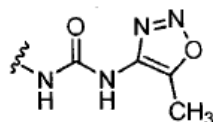
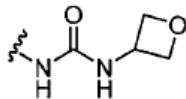
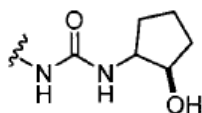


15



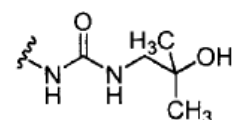
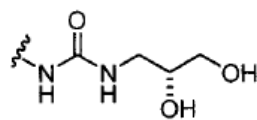
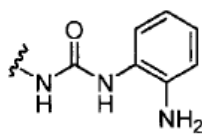
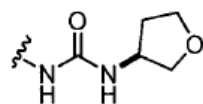
20

25

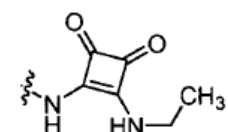
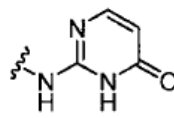
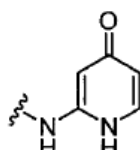
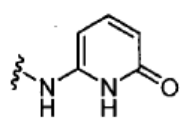


30

35

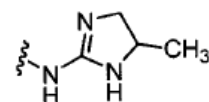
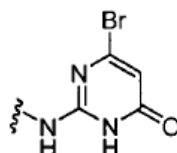
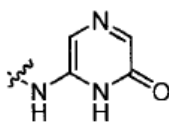
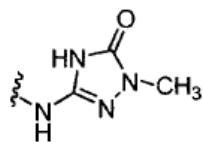


40



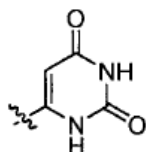
45

50



55

60



65

29. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 • 4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(3,4-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • 2-(pirimidin-5-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3,4-dihidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 15 • 4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)anilina
- 4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)benzamida
- 2-(4-aminofenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(2-(1H-indazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- N-(3-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 20 • N-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de metilo
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona
- 1-(4-(7-acetil-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 25 • N-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxamida
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de etilo
- 4-(2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- N-(4-(6-bencil-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • 1,1-dimetil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(metilsulfonil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxiopropanoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina,
- 35 • 1-(4-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(6-bencil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(pirimidin-2-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1,1-dimetil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(metilsulfonil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 45 • N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)pirimidin-2-amina
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (Z)-2-ciano-1-metil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina
- 50 • 2-(4-aminofenil)-6-bencil-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7(6H)-ona
- 1-(4-(6-benzoil-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(6-(3-hidroxibencil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • 1-isopropil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-(3-hidroxibencil)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • 1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(2-aminopirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxazol-4-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(6-bencil-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)metanosulfonamida
- 65 • 1-etil-3-(4-(7-(1-metilpiperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo

- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (E)-2-ciano-1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina
- 1-(4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 5 • 1-ciclopentil-3-(4-(4-morfolino-6-(pirimidin-2-il))-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- etilcarbamato de 4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil
- 4-(7-benzoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de etilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6-isonicotinoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • 1-etil-3-(4-(7-isonicotinoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-picolinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • 1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • 1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-oxopiperazin-1-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(morfolin-4-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etil-1-metilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 25 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-6-(2-fenilacetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-ciclopentil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo
- 1-etil-3-(4-(6-(4-metoxibencil)-4-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il))-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • (E)-1-(4-(6-cinnamoil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 1-metil-N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
- 1-(4-(6-(2-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(6-(4-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(fenilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 40 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de bencilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de butilo
- 45 • 4-(4-morfolino-7-(4-fenilpirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilcarbamato de butilo
- 4-morfolino-2-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 4-(2-(1H-indazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
- 4-morfolino-2-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 50 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(2-oxomorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-(2-metilmorfolino)-7-(tiazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 55 • 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • 1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(1,4-oxazepan-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
- 1-(2-aminofenil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
- 65 • 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(ciclopropilmetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- 1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- 5 • 3-metil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
 - 1,3-dimetil-6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 10 • 1-ciclobutil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(4-(7-(3-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(quinolin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(7-formil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(4-(7-acetil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 15 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(7-(metilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(7-(etilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(fenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo
 - 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
 - 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 urea
 - 1-ciclopropil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
 - 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(piridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (S)-1-(4-(7-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - 4-(2-(2-cloro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina
 - 5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)indolin-2-ona
 - 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(2-metoxietil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-neopentilurea
 - 1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de metilo
- 40 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 6-(7-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)quinazolin-2-amina
 - 1-etil-3-(2-fluoro-4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(4-(6-bencil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)urea
- 55 • 1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - N-etil-5-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina
 - (S)-1-(4-(7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
 - (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-6-(4-(7-bencil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona
 - 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
 - (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
 - (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 2-(4-(1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(7-(3-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • (S)-1-etil-3-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- 15 • (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea
- (R)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 2-(4-(3-(2,2-difluoroetil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 20 • 2-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-(4-(7-bencil-4-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de metilo
- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(4-morfolinopirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • 1-(4-(7-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
- ácido 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico
- 35 • 1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-(4-(7-(4-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 40 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-etilpirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 6-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(5-nitropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-cianopirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(4-hidrociclohexil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 50 • (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxazol-5-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietil)urea
- 60 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-4(1H)-ona
- 1-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(piridin-4-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo

- 1-etil-3-(4-(7-(3-metiloxetano-3-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(1,4-oxazepan-4-il)-7-(pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-3-metil-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 10 • (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N,N-dimetilacetamida
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-metilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-etilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • 1-(3-hidroxiciclobutil)-3-(4-(4-(3-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoro-4-hidroxipirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(5-aminopirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-nitropirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-3-(etilamino)-4-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona
- 20 • (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-hidroxietil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(tiazol-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-morfolino-2-oxoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-amino-5-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea
- 40 • (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-cianoetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-((S)-tetrahidrofuran-3-il)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 65 • (S)-1-(2-fluoroetil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona

- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isopropilo
- 5 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-isobutilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(4-hidroxibutil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-1-(4-(7-formil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetyl)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetyl)urea
- (S)-1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetyl)urea
- 20 • (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
- 25 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(3-(2-hidroxietyl)ureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 30 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(4-metoxipirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(2-cianoetyl)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-isopropilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 40 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-2-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 45 • (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-metilisoxazol-5-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-hidroxietyl)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea
- 55 • (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 60 • (S)-1-(4-(7-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1,3,5-triazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isobutil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 65 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(2-metil-4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(4-fluorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(4-clorobenzoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • 1-etil-3-(4-(7-(6-metilnicotinoil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isopropilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de (S)-isobutilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isopropilo
- 15 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de isobutilo
- 1-etil-3-(4-(7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 20 • etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(3-metiloxetano-3-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • 1-(4-(7-(6-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiбутanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-1-(4-(7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiбутanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 40 • 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxiopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxiбутanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(6-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(3-cianopirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxi-3-metilbutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • (S)-1-(4-(6-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-metoxiacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 65 • 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (S)-1-(4-(6-(2-cianoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-nicotinoil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirazin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-(hidroximetil)morfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 10 • 1-etil-3-(4-(7-(2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(3-cloropirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 20 • (S)-1-etil-3-(4-(6-(etilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-N-etil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- 2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetato de (S)-metilo
- (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida
- 25 • 1-(4-(7-(5-cloropirazin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-(4-(6-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • 1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- (S)-1-(4-(8,8-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- 40 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-metilacetamida
- 45 • (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-N-propilacetamida
- (S)-N-ciclobutil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-N-ciclopentil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • ácido (S)-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acético
- (S)-1-(4-(7-(2-aminoacetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-((R)-2-aminopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-((R)-2-aminobutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirrolidin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • 1-etil-3-(4-(7-(2-(metilamino)propanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-amino-2-metilpropanoil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 60 • (S)-6-bromo-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona
- 1-(4-(7-((S)-2-aminobutanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 65 • (S,E)-2-ciano-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)guanidina

- 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8,8-dimetil-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 1-(4-(7-((S)-2-aminopropanoil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 5 • (S)-2-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-((S)-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-
- 10 2(1H)-ona
- (S)-1-(4-(7-(ciclopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(metilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-6-(4-(7-acetil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 20 • (S)-N,N-dietil-2-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)acetamida
- (S)-1-(4-(7-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 25 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 8-alil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- 30 • (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-1-etil-3-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
- (S)-2-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 • (S)-6-(5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- 2-(4-(2-amino-5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 40 • (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,2,3-oxadiazol-4-il)urea
- (S)-2-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metilciclopropanecarbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 1-(4-(7-(1-cianociclopropanecarbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- 50 • (S)-6-(5-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-ciclopentil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(4-metiltiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-ciclohexil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloropirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 65 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirazin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(5-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona

ona

- 1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • 1-(4-(7-(6-ciclopropilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-d]azepin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(5-metilpirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-
- 10 2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-
- 2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-
- 2-il)fenil)-3-etilurea
- 15 • 1-etil-3-(4-(7-(3-metilpirazin-2-carbonil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-ciclobutil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(5-fluoropirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(etilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(isopropilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(5-cianotiazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 25 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(isobutilsulfonil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- 30 il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea(S)-1-(4-
- (7-ciclopropilmetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 35 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(6-metilpirimidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridin-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- 40 • (S)-7-etil-4-(3-etilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-6,7-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-8(5H)-ona
- 1-(4-((R)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-((R)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • 1-etil-3-(4-((S)-7-etil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-((R)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-7,8-dimetil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(propilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(8-metil-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-
- il)fenil)urea
- 55 • 1-(4-(7-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(trifluorometilsulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(3,3-dimetilbutil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilurea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-
- 60 metilurea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-((S)-7-acetil-8-metil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 65 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((6-metilpiridin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

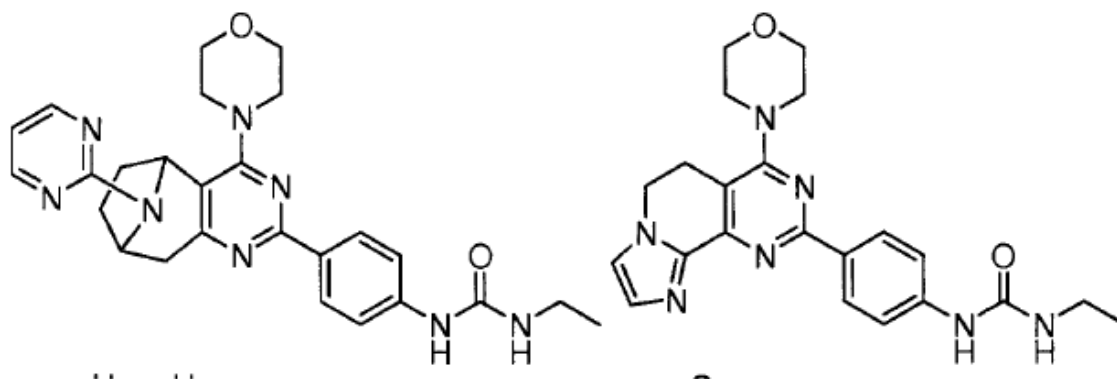
- 6-(4-((R)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 6-(4-((S)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-(4-((R)-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 5 • 1-(4-((R)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-7-acetil-8-alil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((6-metilpiridin-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • (S)-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carbaldehído
- (S)-6-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-N-etil-4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilamino)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxamida
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-neopentil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 25 • 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
- (S)-5-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
- (S)-5-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
- 30 • (S)-2-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-6,8-dihidro-5H-pirimido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-2-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 35 • (S)-6-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- (S)-6-(4-(7-(2-hidroxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 40 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-acetil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-formil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((2-metilpiridin-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-6-(4-(7-(2-metoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenilamino)piridin-2(1H)-ona
- 1-(4-(7-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 55 • 1-(4-(7-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-etil-4-(3-etilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(trifluorometilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-etil-3-(4-(6-etil-7,7-dimetil-4-(3-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-(2-aminoetil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 65 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-etilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

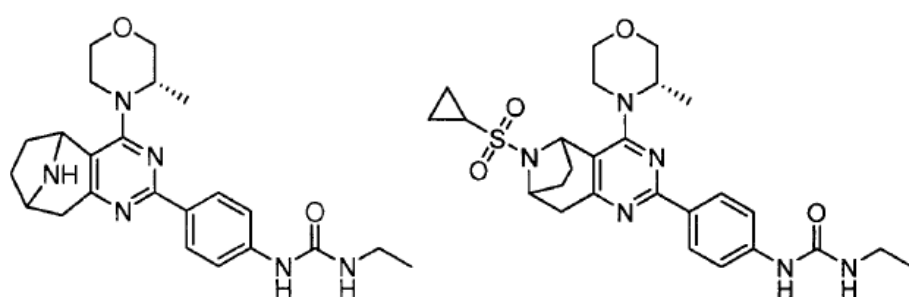
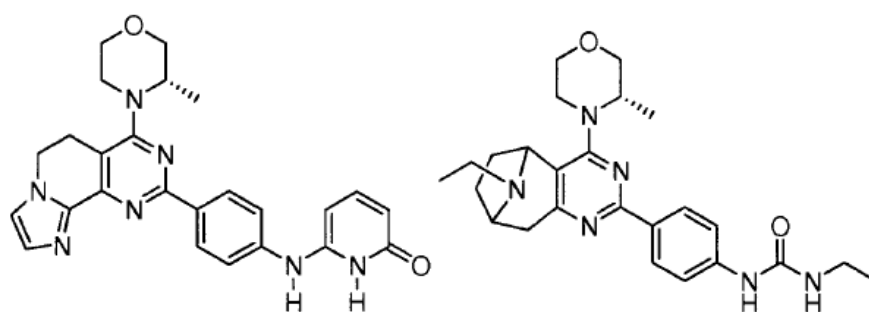
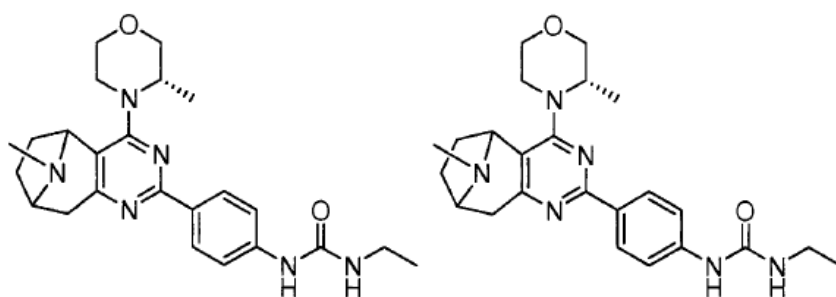
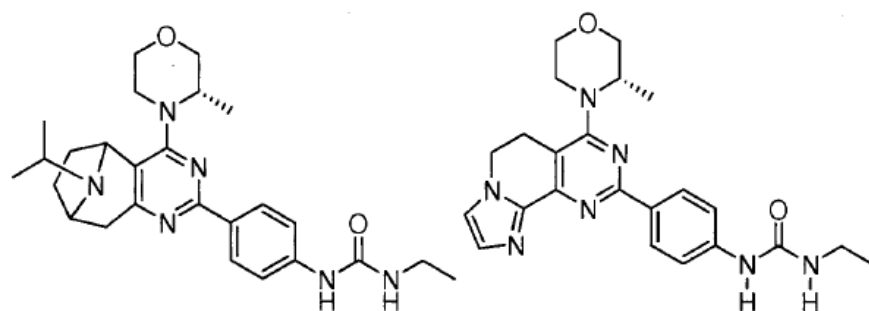
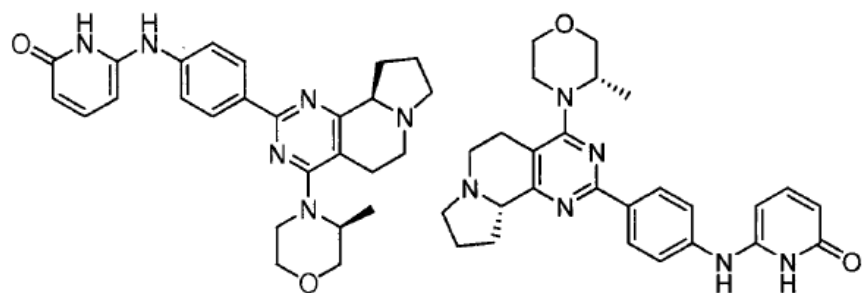
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,2-difluoroetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 4-(3-metilmorfolino)-2-(4-(3-oxetan-3-ilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 5-metil-N-(4-(4-morfolino-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina
- (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-terc-butoxietyl)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-((S)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-((R)-4-((R)-3-metilmorfolino)-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)-1H-pirazol-1-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(1-(piridin-3-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)urea
- 4-(3-metilmorfolino)-2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-6-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)quinolin-2(1H)-ona
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-etil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(7-(2-metoxietil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-ciclopropyletil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea
- (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimido[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-propilurea
- 1-(4-((R)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-((S)-8-(cianometil)-7-isopropil-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)urea
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-8-oxo-6,8-dihidro-5H-pirimidin-4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S,E)-terc-butilo
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R,E)-terc-butilo
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 8-(4-etoxi-4-oxobut-2-enil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

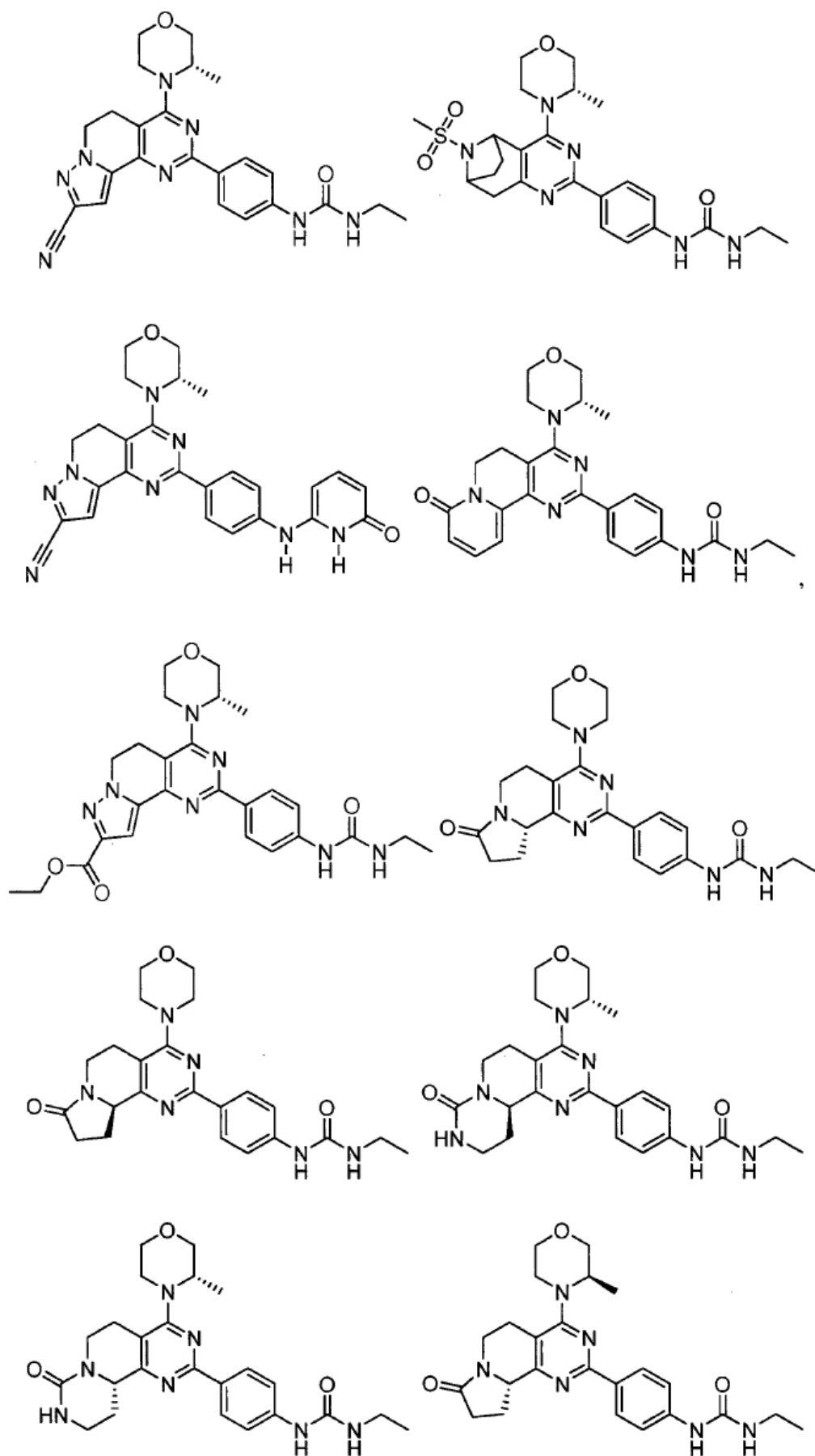
- (S)-1-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 5 • 2-(3-(hidroximetil)-4-metoxifenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-(4-(7-metil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-etil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
- 1-etil-3-(4-(7-(1-metoxipropan-2-il)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea
- 10 • (R)-1-etil-3-(4-(4-morfolino-8-oxo-6,8,9,10,11,11a-hexahidro-5H-pirido[4,5-a]quinolizin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(4-(3,3-dimetilmorfolino)-7-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(4-(1H-imidazol-2-ilamino)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(7-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((R)-2-hidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-etoxietil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 20 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-hidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(4-(7-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 25 • 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 8-(cianometil)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(7-((2-metil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 30 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(2-hidroxi-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-hidroxiopropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-metoxipropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 35 • (S)-1-(4-(7-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(1H-indol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-(metilsulfonil)etil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimidino[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- (R)-1-(4-(4-morfolino-8-oxo-5,6,8,9,10,10a-hexahidropirimidino[5,4-g]indolizin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 40 • (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-(4-(7-(2-cianoetil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 2-(1H-indol-5-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 1-etil-3-(4-(7-(2-metoxipirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • 1-(4-(7-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-N-(4-(7-isopropil-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- (S)-N-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-amina
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(3-fluoropropil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 3-(2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-(3-metilmorfolino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)propanoato de (S)-metilo
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(pirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 60 • 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 65 • 1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

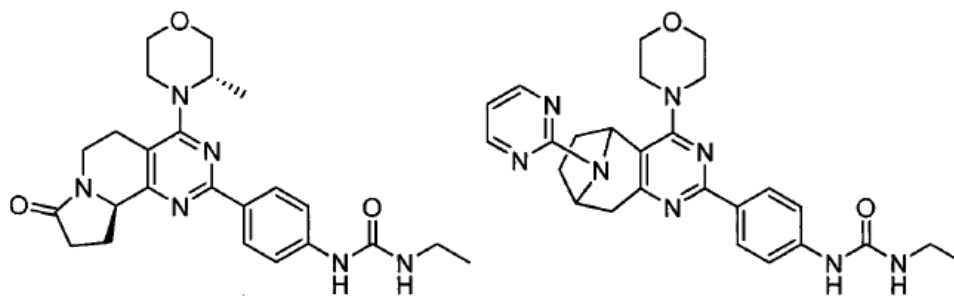
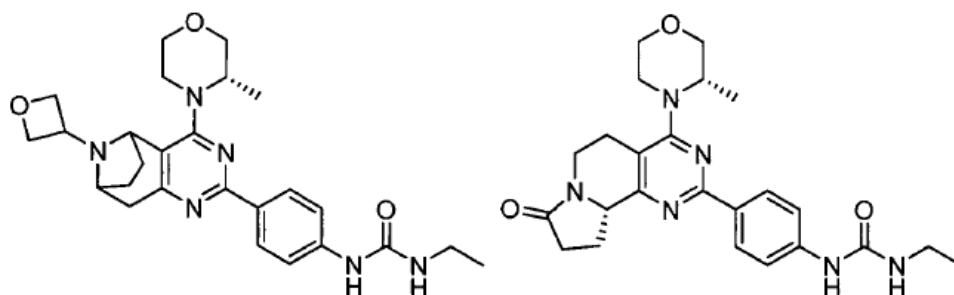
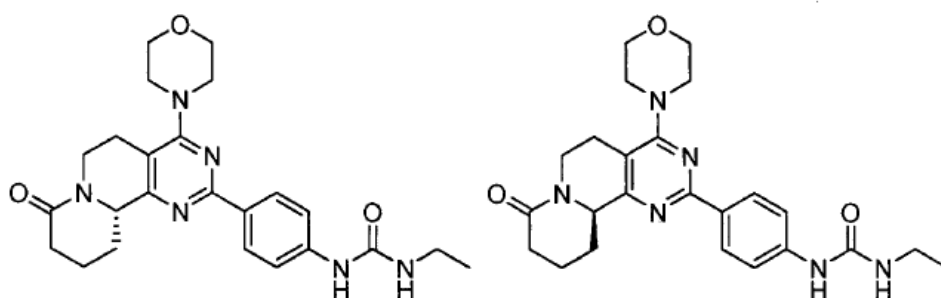
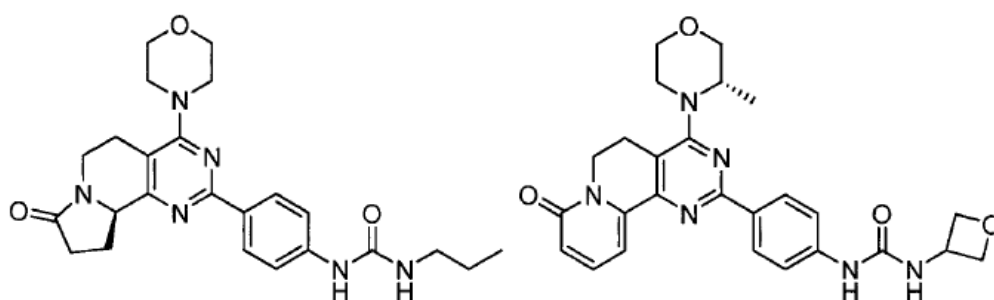
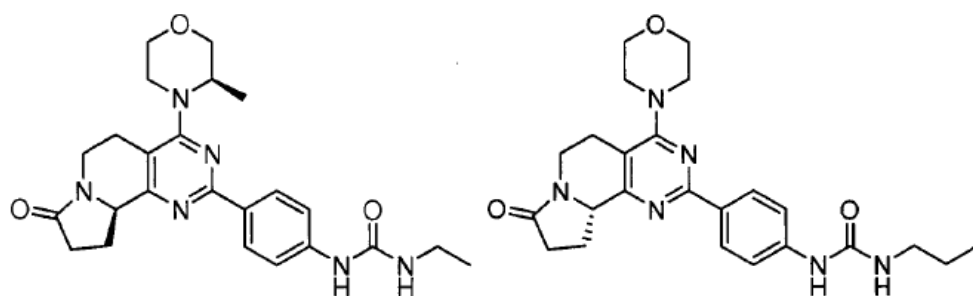
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-(2-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(4-(3-etilureido)fenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo
- 5 • (S)-4-(2-(1H-indol-5-il)-7-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina
- 1-(4-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 10 • 2'-(4-(3-etilureido)fenil)-4'-morfolino-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-6'(8'H)-carboxilato de alilo
- 1-etil-3-(4-(6'-metil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- (S)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(isoxazol-3-il)urea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-((3-metiloxetan-3-il)metil))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- 20 • 2-(4-(3-etilureido)fenil)-8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25 • (S)-1-(4-(7-(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 30 • (R)-1-(4-(7-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 35 • (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (R)-1-(4-(7-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 40 • (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(2-metilpirimidin-4-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-isopropil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(3-fluoropropil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 45 • (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 50 • (R)-1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(2-metoxietil)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(8-(2-hidroxietil)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-7-(6-metilpirimidin-4-il)-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 55 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(7-(5-fluoropirimidin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 60 • (S)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(6'-etil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(6'-metil-4'-morfolino-6',8'-dihidro-5'H-espiro[oxetano-3,7'-pirido[4,3-d]pirimidin]-2'-il)fenil)urea
- 65 • (S)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-ilmetil))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (R)-1-etil-3-(4-(8-metil-4-morfolino-7-(pirimidin-2-ilmetil))-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea

- (R)-1-(4-(7-(5-cianopiridin-2-il)-8-metil-4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(4-((S)-3-metilmorfolino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-oxociclohex-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 5 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpiridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)urea
- 1-etil-3-(4-(4-(2-(metoximetil)morfolino)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(4-(7-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metilazetidin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 10 • (S)-1-etil-3-(4-(7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(3-oxociclopent-1-enil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 1-etil-3-(4-(7-((S)-2-metoxipropil)-4-((S)-3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-metil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 15 • (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 8-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (R)-terc-butilo
- 8-etil-2-(4-(3-etilureido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de (S)-terc-butilo
- (S)-1-etil-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(piridazin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 20 • (S)-1-(4-(7-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(4-(7-(azetidin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-etilurea
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-etil-3-(4-(7-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(3-metilmorfolino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- (S)-1-(isoxazol-3-il)-3-(4-(4-(3-metilmorfolino)-7-(6-metilpirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)urea
- 25









5

10

15

20

25

30

35

40

45

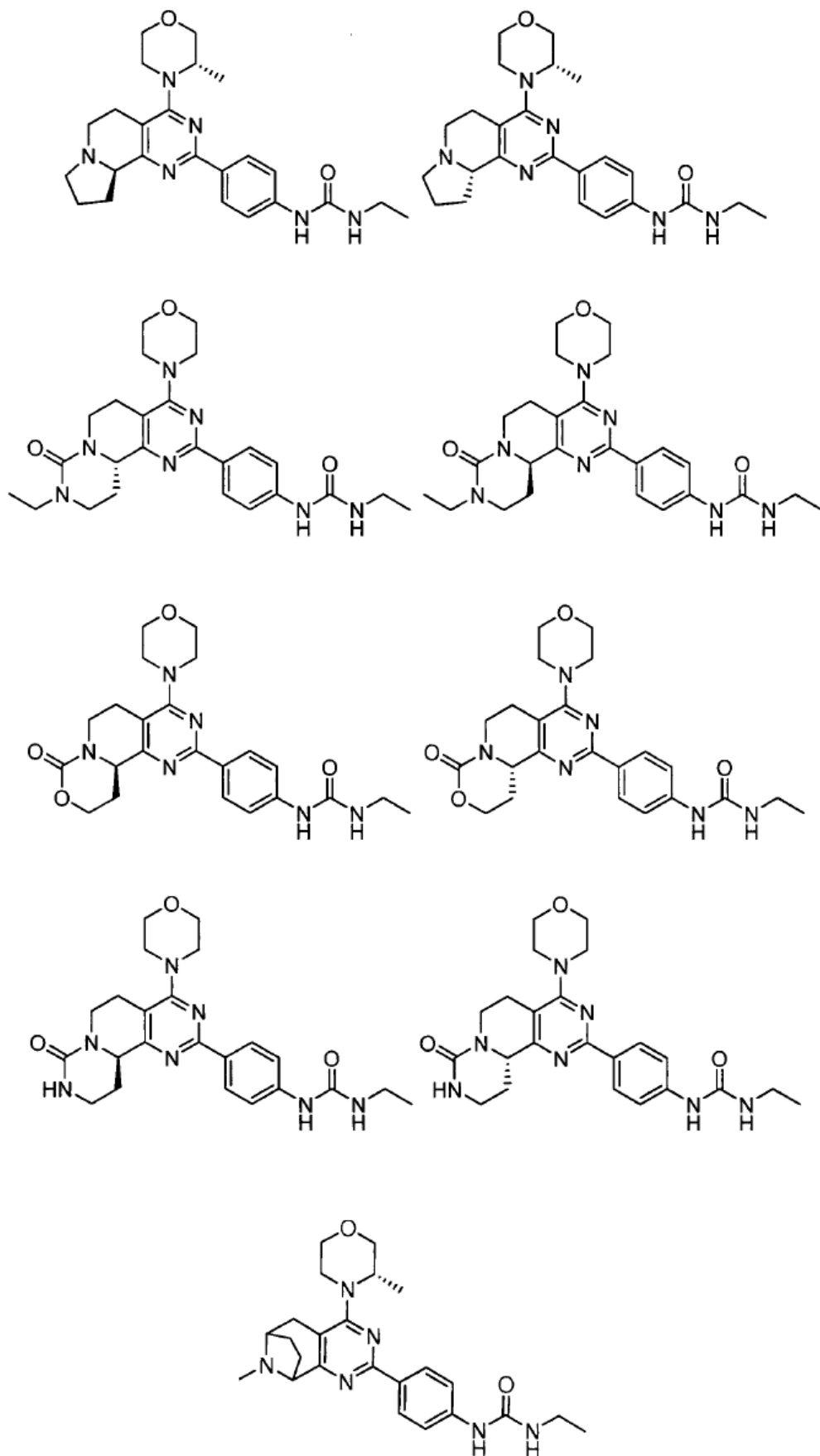
50

y

55

60

65



30. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, representado por la fórmula I, o una subfórmula de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 31. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, representado por la fórmula I, o una subfórmula de la misma, para utilizar en un método para el tratamiento del cáncer en un mamífero, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en mama, ovario, cuello de útero, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de célula grande, carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), carcinoma de célula pequeña, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.
- 10 32. Compuesto para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 31, en el que dicho cáncer se selecciona entre mama, NSCLC, carcinoma de célula pequeña, carcinoma de hígado, trastornos linfoides, sarcoma, colon-recto, recto, ovario, riñón y leucemia.
- 15 33. Compuesto para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 32, en el que el compuesto se administra en combinación con otro agente quimioterapéutico.
- 20 34. Compuesto para utilizar en un método de tratamiento, según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en el que dicho mamífero es un ser humano.
- 25 35. Compuesto para utilizar en un método de tratamiento, según cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en el que el compuesto inhibe la actividad de la quinasa mTOR.
- 30 36. Compuesto para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 35, en el que:
(a) dicho compuesto, según la reivindicación 1, inhibe selectivamente mTORC1 sobre mTORC2; o
(b) dicho compuesto, según la reivindicación 1, inhibe selectivamente mTORC2 sobre mTORC1.
- 35 37. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Figura 1 a

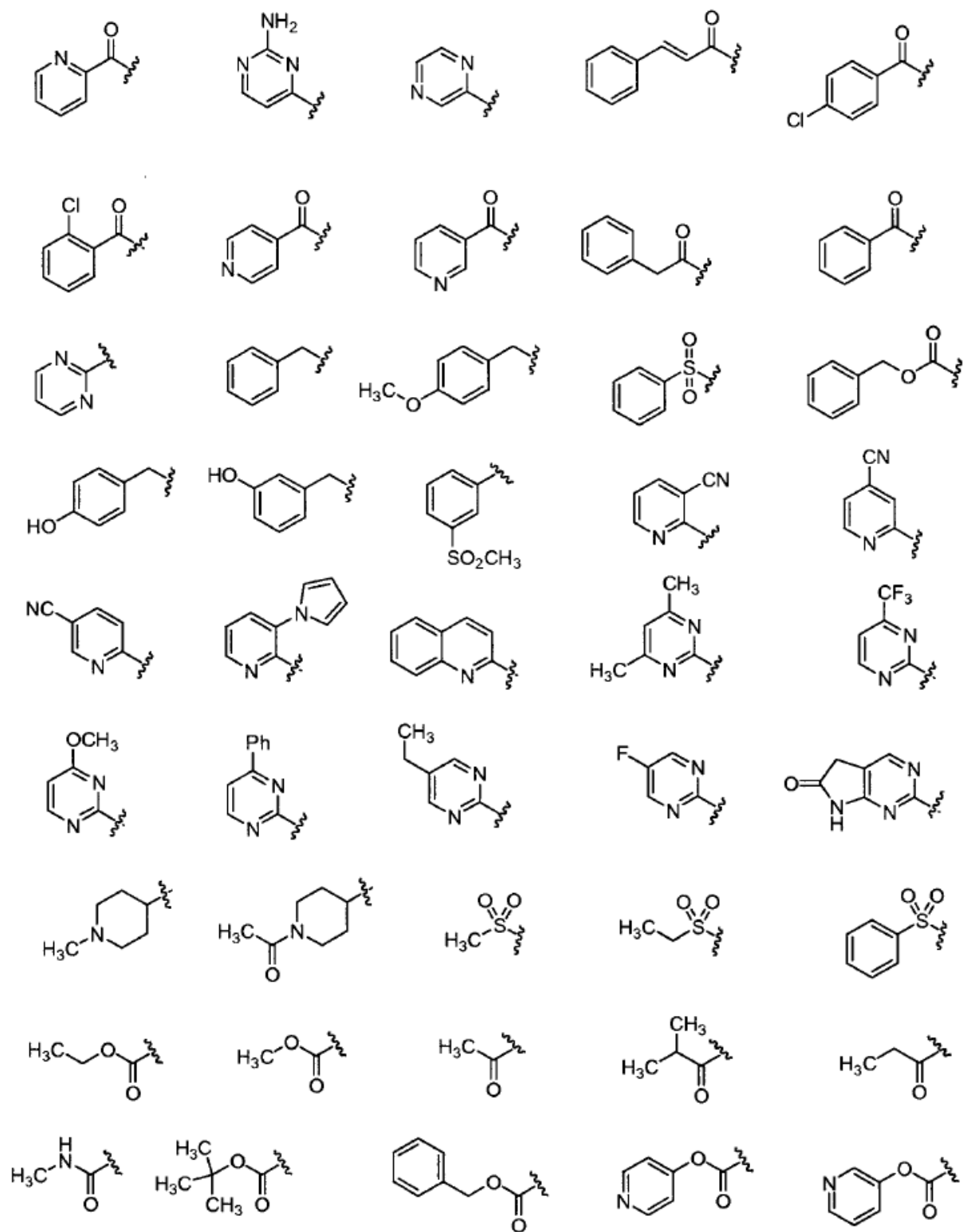


Figura 1B

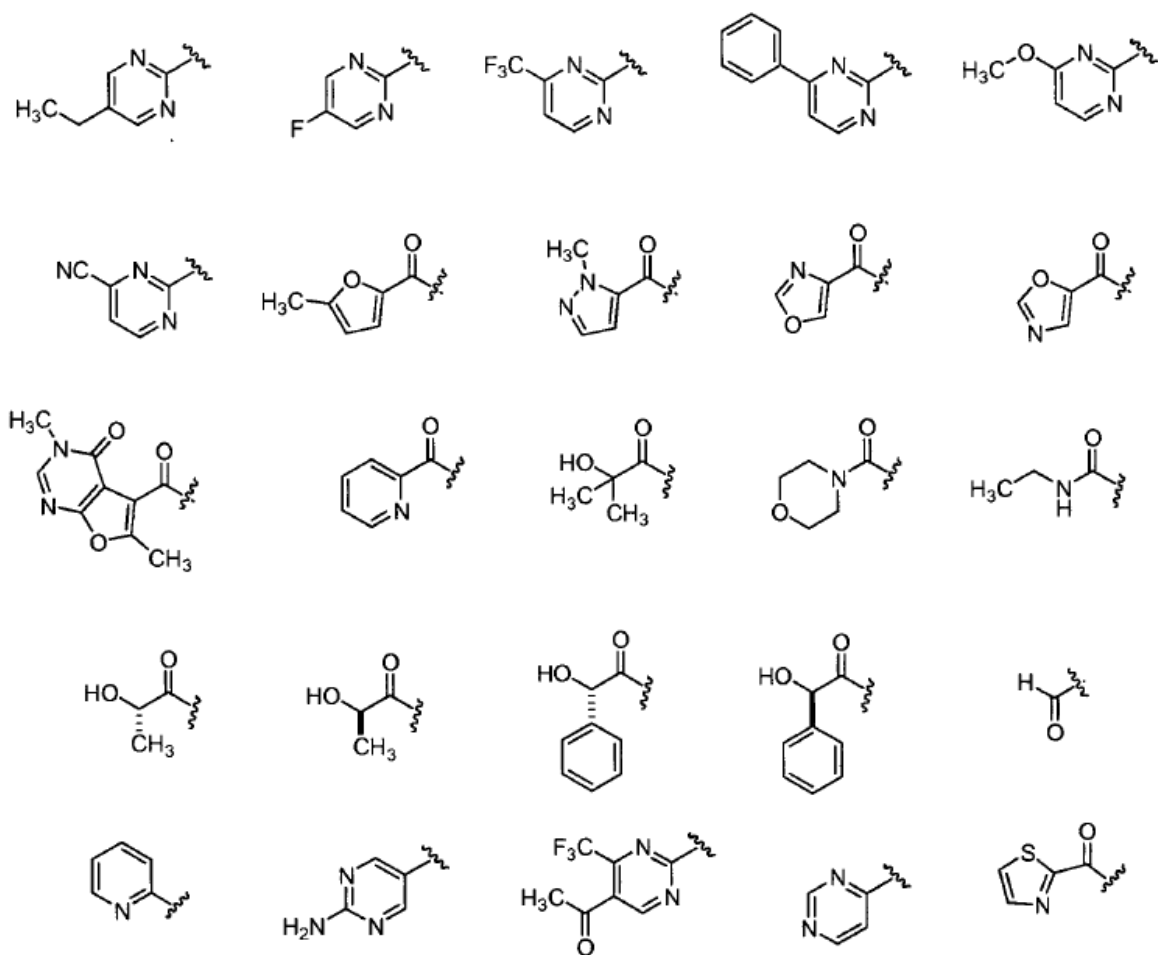


Figura 1C

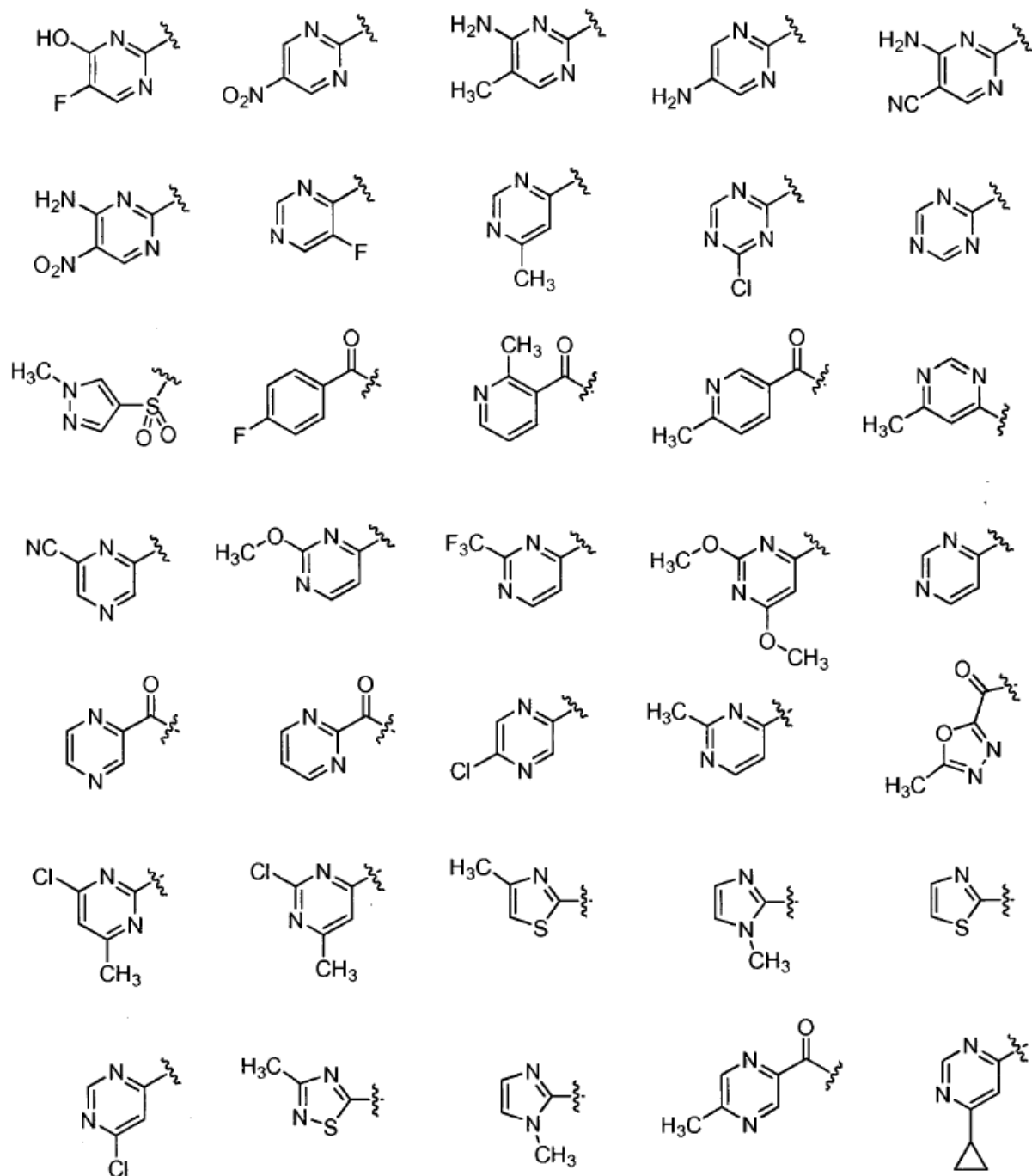


Figura 1D

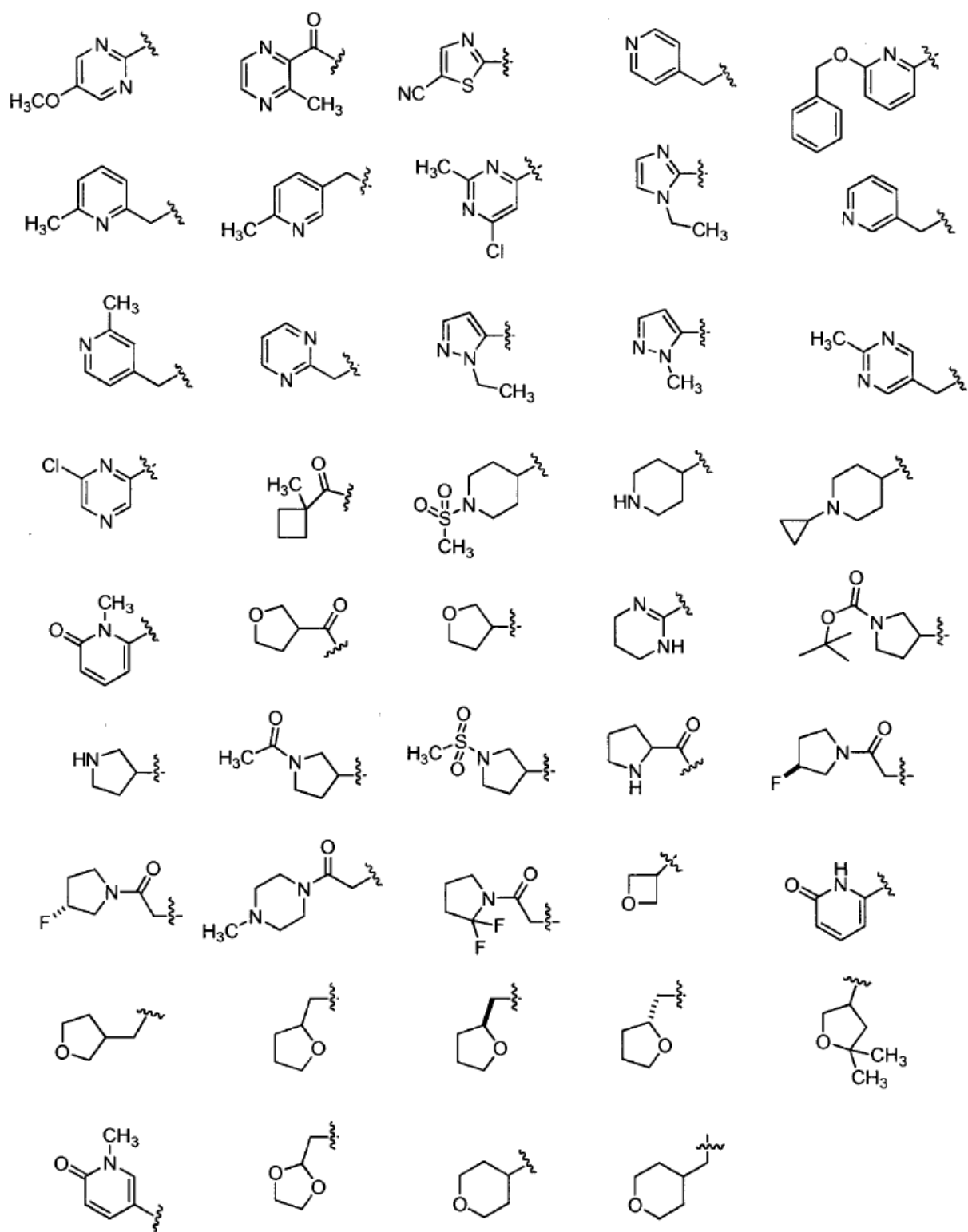


Figura 1E

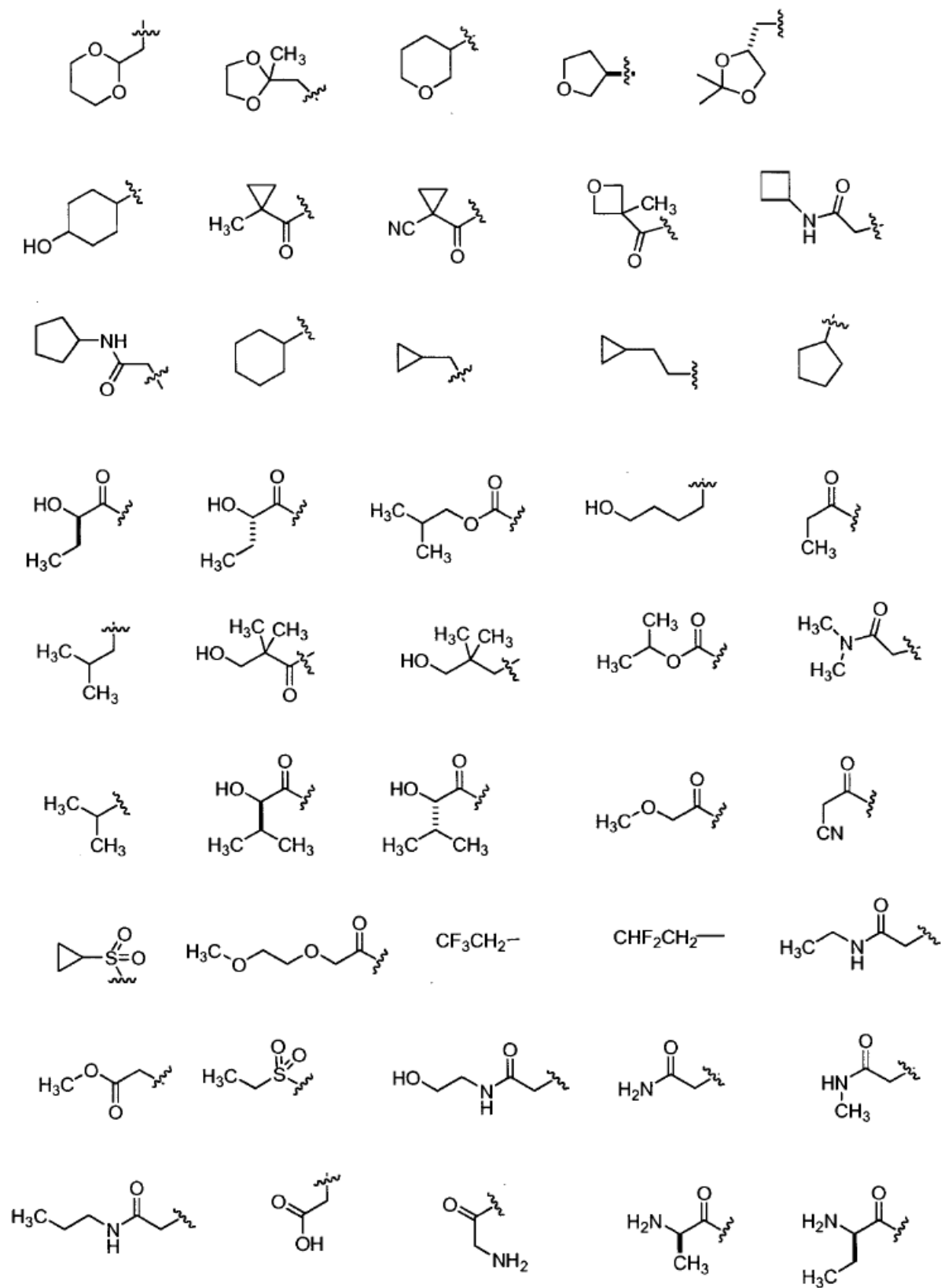


Figura 1F

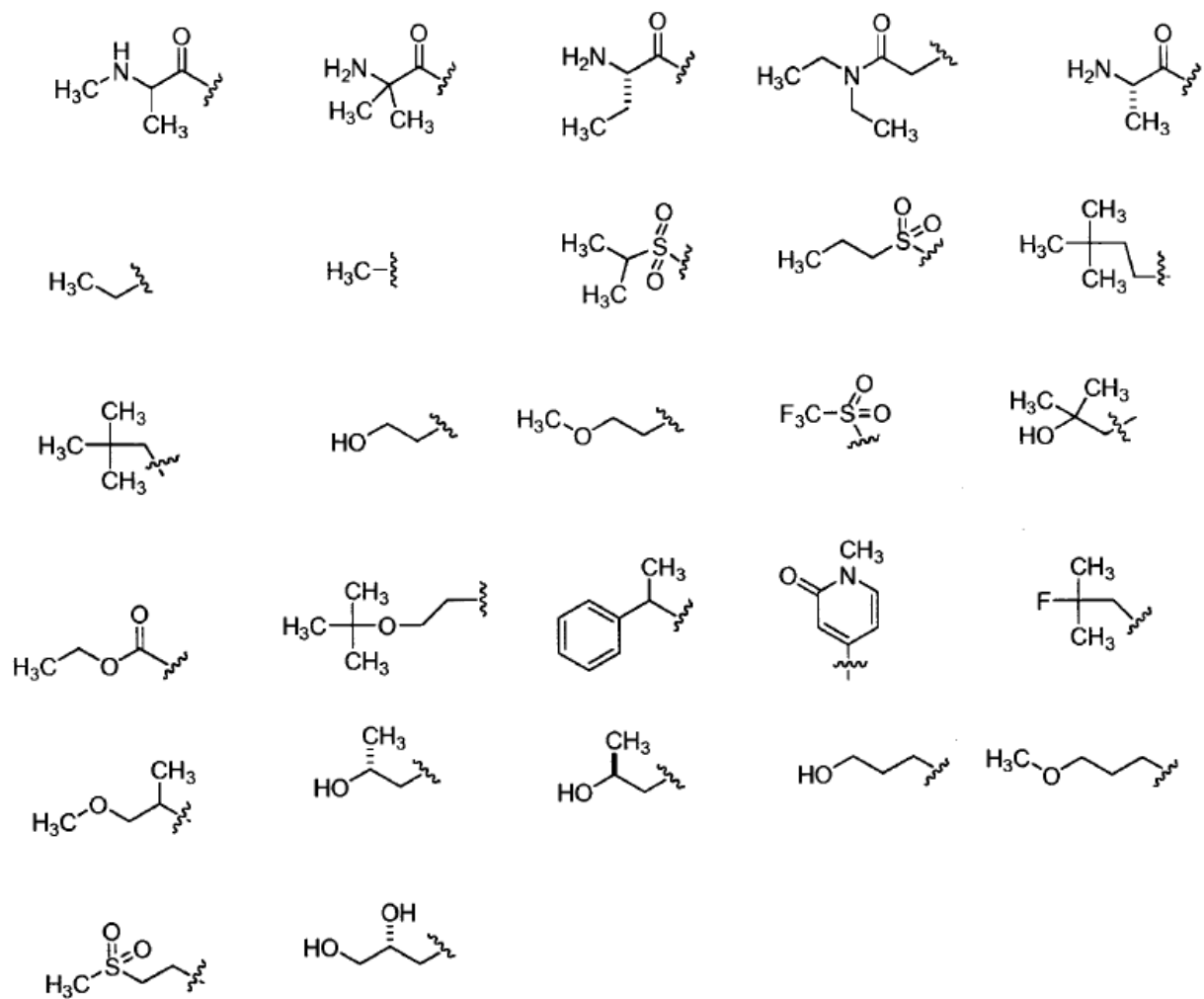


Figura 2A

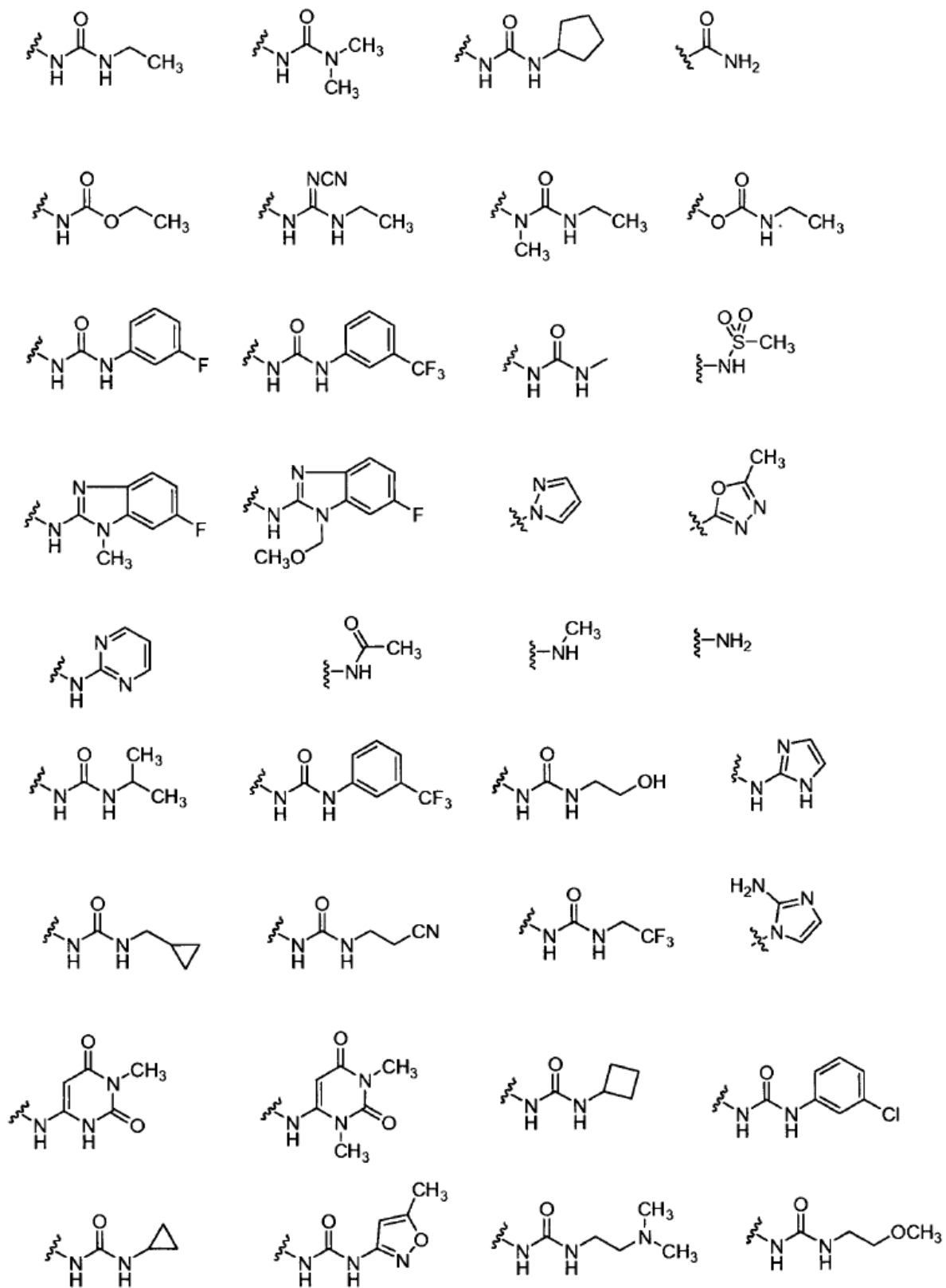


Figura 2B

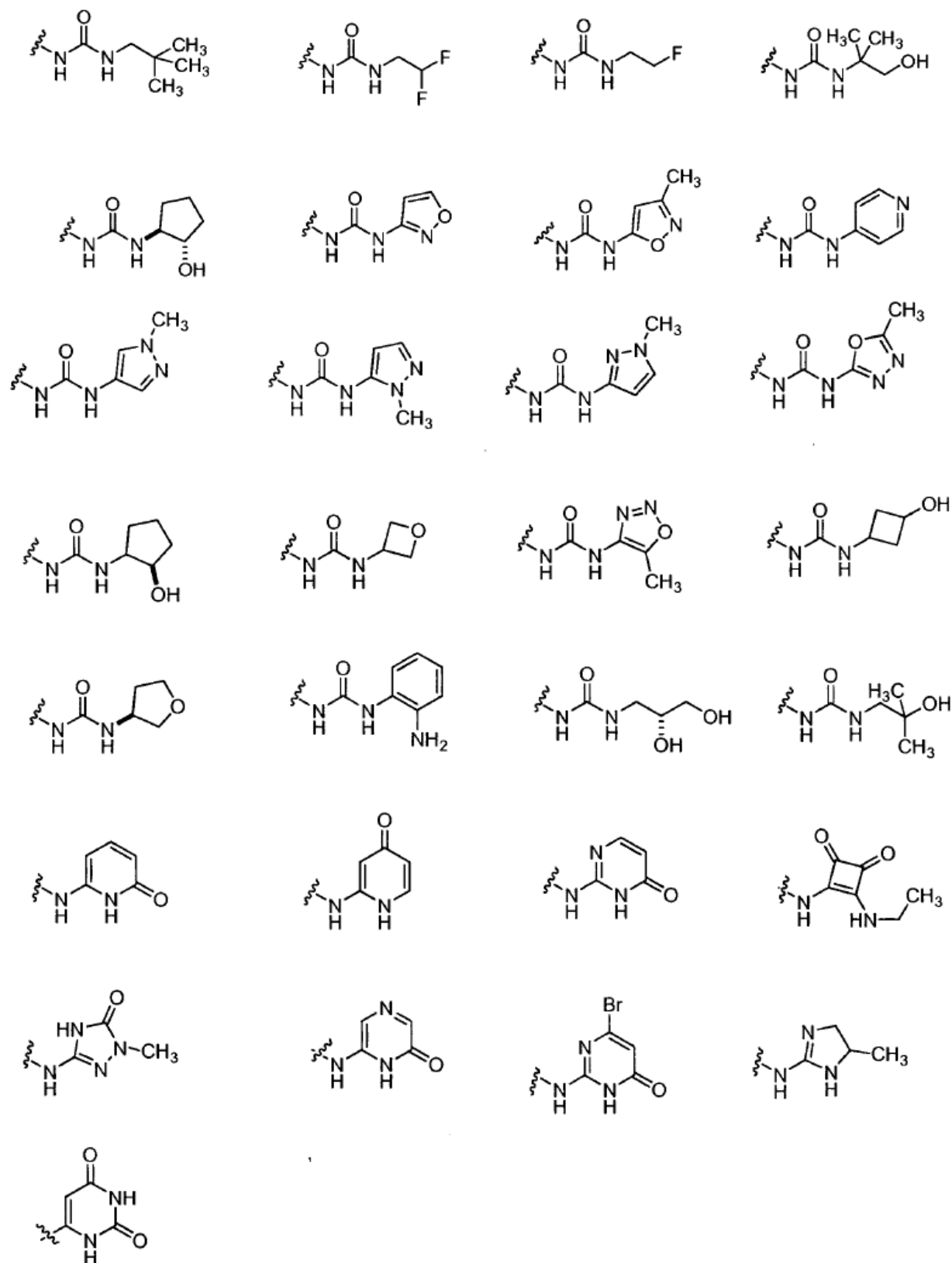


Figura 3A

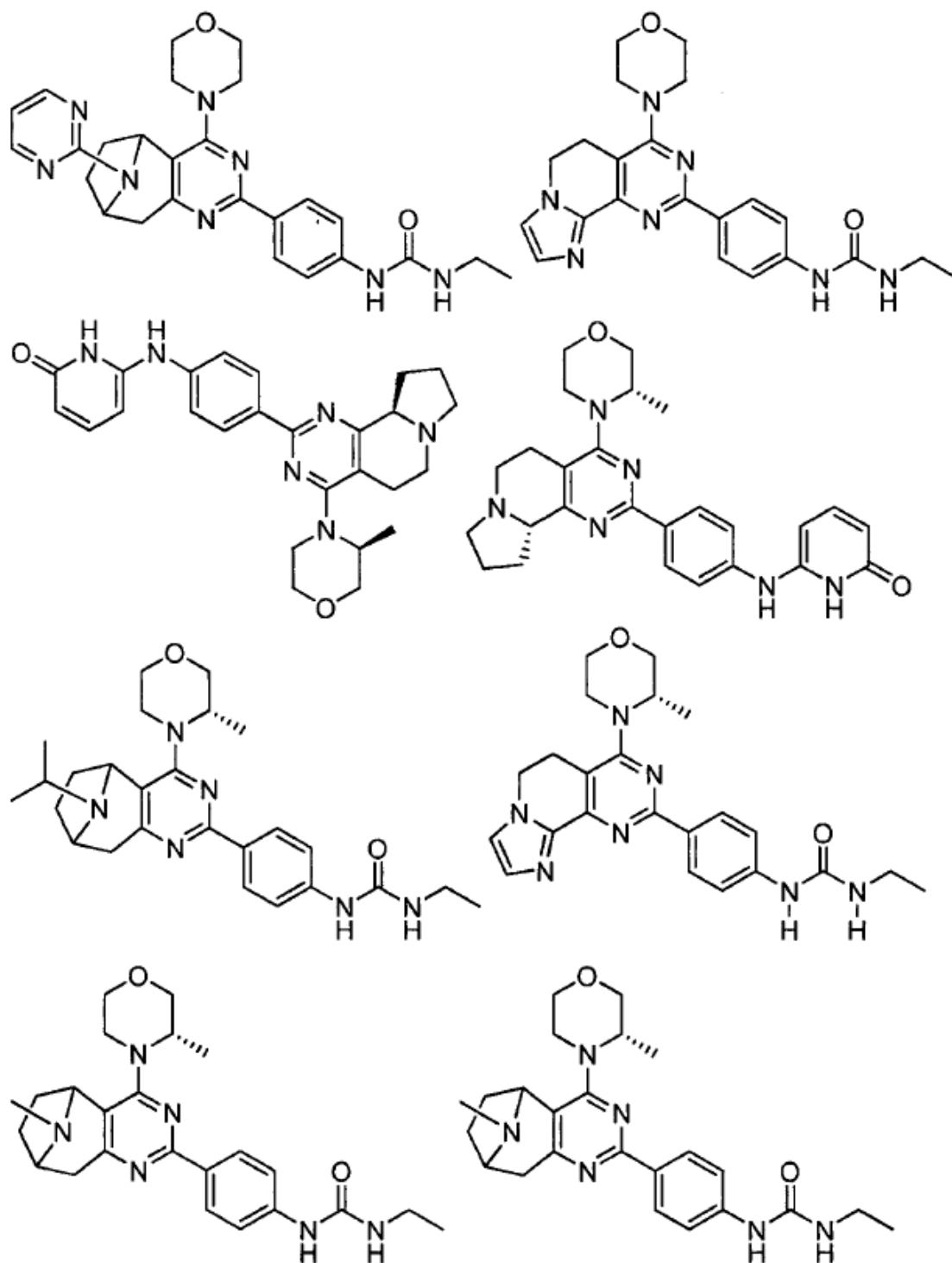


Figura 3B

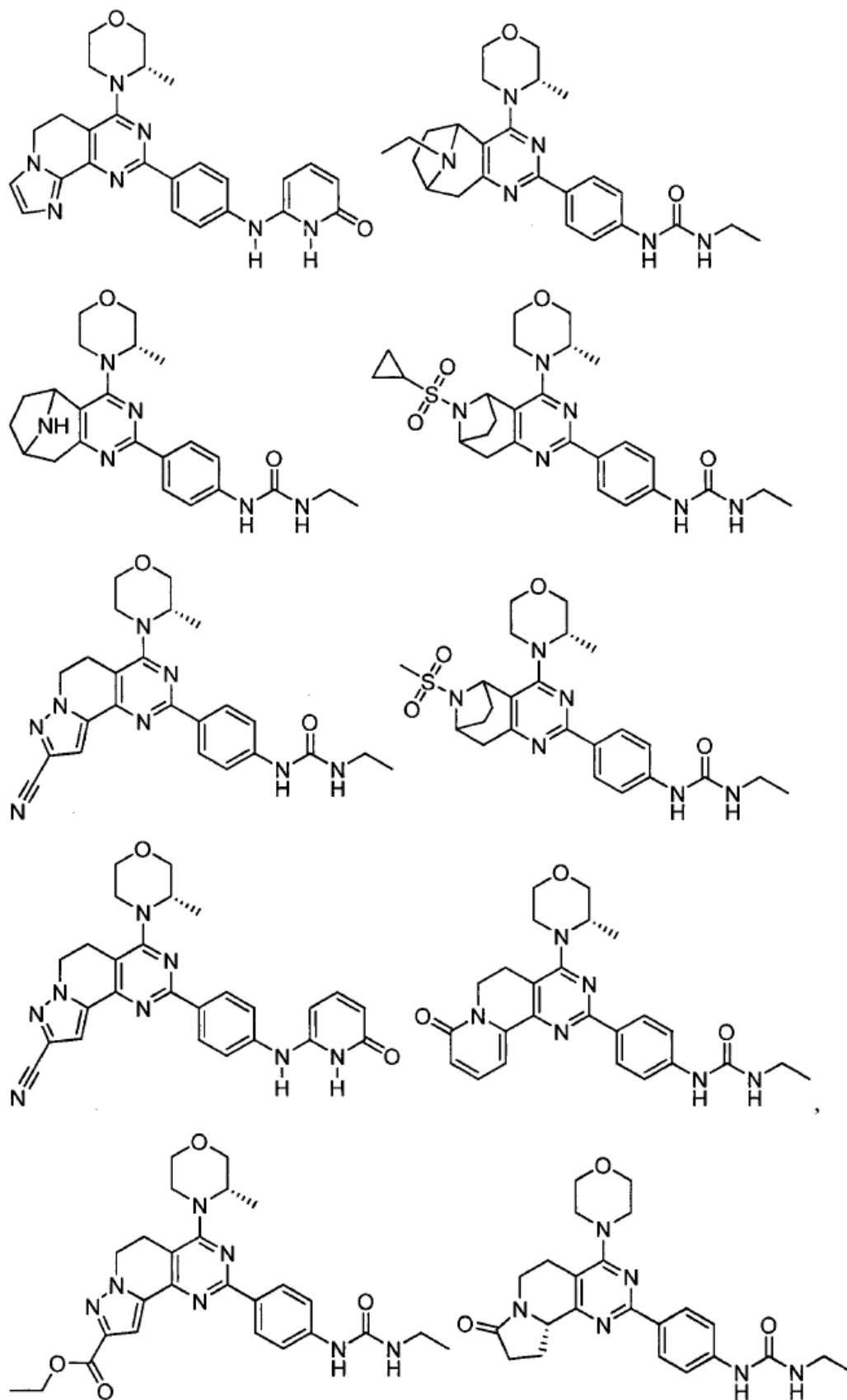


Figura 3C

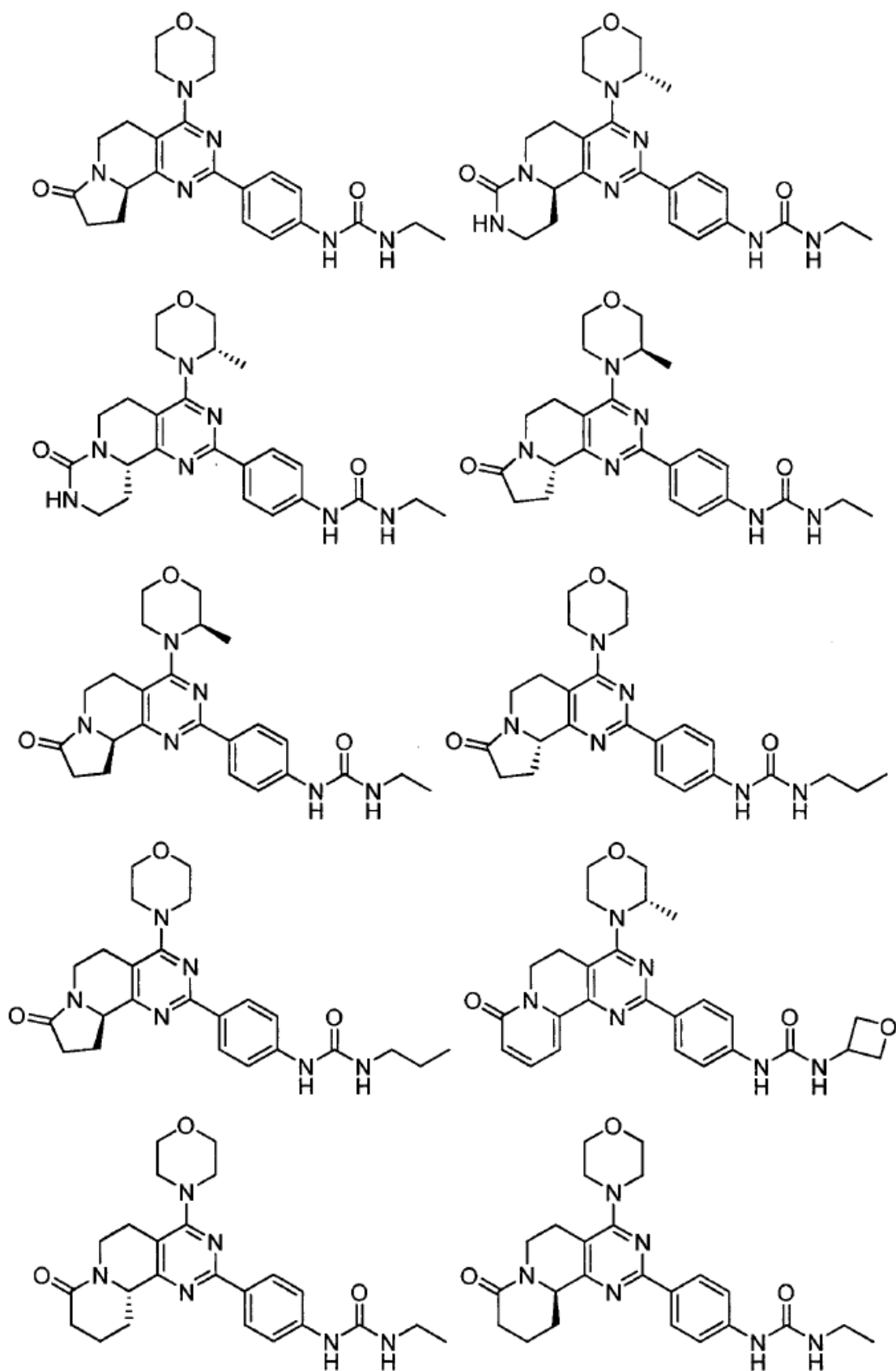


Figura 3D

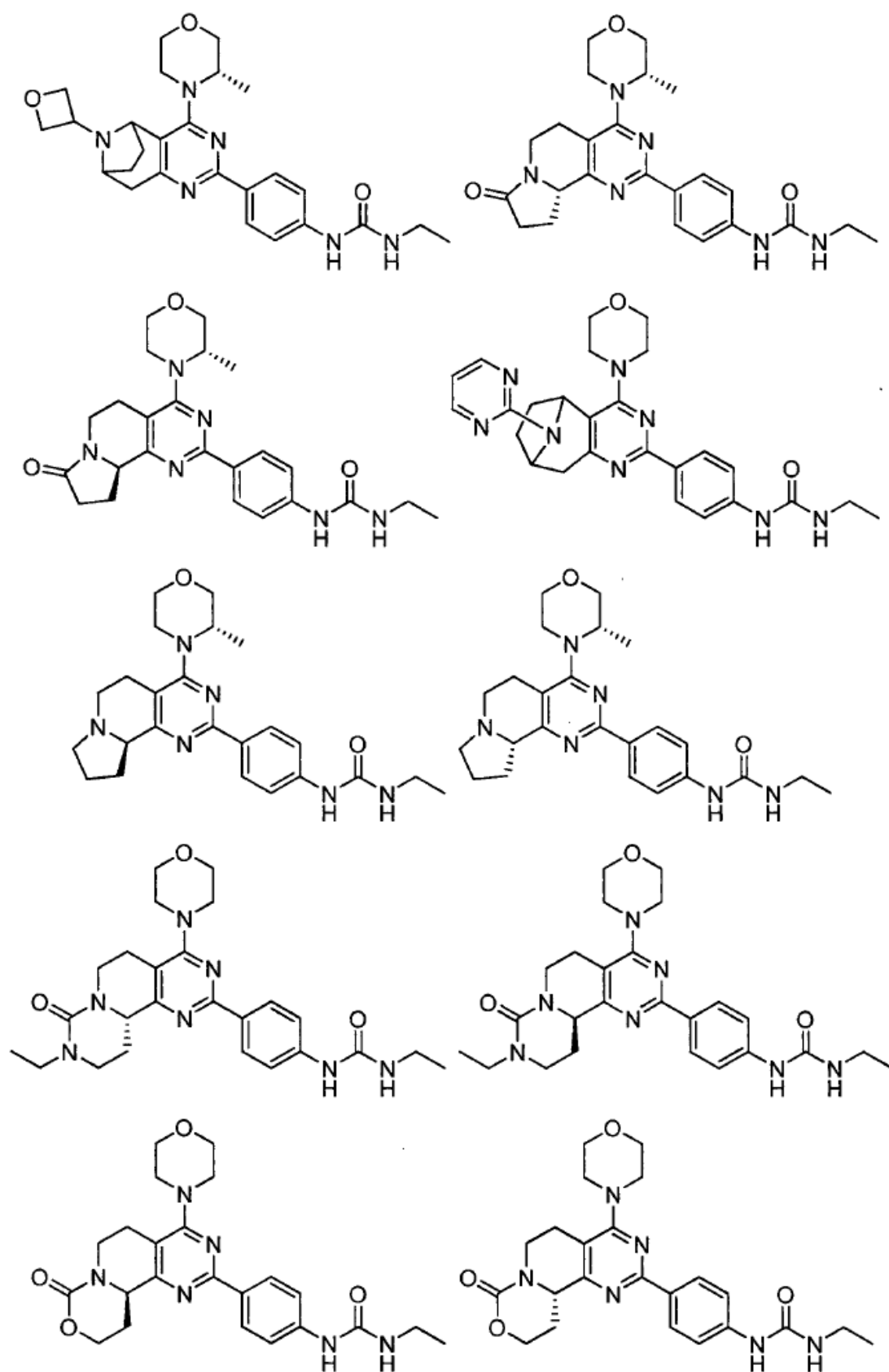


Figura 3E

