

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 230**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010 E 10739442 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2461869**

54 Título: **Compuestos bicíclicos novedosos de urea**

30 Prioridad:

06.08.2009 US 231873 P

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

10.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, XIAOLING;
KARRA, SRINIVASA R.;
HUCK, BAYARD R.;
LAN, RUOXI;
SUTTON, AMANDA E.;
GOUTOPOULOS, ANDREAS;
HODOUS, BRIAN L. y
JONES, REINALDO C.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 433 230 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 bicíclicos novedosos de urea

Campo de la Invención

5 La invención hace referencia a una serie de compuestos bicíclicos sustituidos de urea que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer, en mamíferos. También está incluido por la presente invención el uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente en humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Resumen del arte relacionado

10 Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas, las cuales juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo de esta manera el control sobre la función celular. Una lista parcial de estas quinasas incluye Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, flt-3, vegfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr2, MEK1, MET, P70s6K, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt3, Flt1, PDK1, Erk y RON. La inhibición de estas quinasas se ha vuelto una estrategia en el tratamiento de muchas enfermedades terribles.

15 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales provocadas por eventos mediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo sustancial en la química médica por encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean efectivos como agentes terapéuticos.

20 Los compuestos de la invención son inhibidores competitivos de trifosfato de adenosina (ATP) novedosos, selectivos y sumamente potentes de las Aurora quinasas – en lo sucesivo también denominadas como AK - (A, B y C). La familia Aurora de serina/treonina quinasas conservadas, realizan funciones esenciales durante la división celular. Los tres parálogos de mamíferos son muy similares en su secuencia, pero difieren significativamente en su ubicación, función, sustratos y compañeros reguladores. Aurora A está asociada principalmente con los polos de los husos durante la mitosis, donde se requiere para la separación y maduración del centrosoma (Sausville EA. AK dawn as cancer drug targets, *Nat. Med.*, (2004)10: 234-235 (2004)). El ensamblaje de husos requiere que la proteína de fijación de objetivos para XKLP 2 (TPX2) fije como objetivo la Aurora A hacia los microtúbulos de polos de los husos a través de un mecanismo que requiere Ran-GTP (Marumoto T, Zhang D, Saya H. Aurora A - A guardian of poles, *Nature*, (2005) 5 42-50 (2005)). Aurora A también funciona en la meiosis promoviendo la maduración de oocitos, extrusión de cuerpos polares, colocación de husos y salida de la metafase I. La regulación de Aurora A ocurre a través de la fosforilación/desfosforilación y degradación. La proteína fosfatasa 1 regula negativamente la Aurora y esta interacción es modulada por TPX2. Aurora B es una proteína pasajera cromosómica con múltiples funciones en la mitosis. La proteína del centrómero interior (INCENP) y survivina, otros dos componentes del complejo de pasajeros, funcionan como factores de fijación como objetivo y reguladores para la quinasa (Bishop JD and Shumacher JM. Phosphorylation of the Carboxyl Terminus of Inner Centromere Protein (INCENP) by the aurora B Kinase Stimulates aurora B Kinase Activity, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:27577-27580). La Aurora B se requiere para la fosforilación de histona H3, la fijación como objetivo de condensina y la compactación normal de cromosomas. También se ha mostrado recientemente que es esencial para la biorientación de cromosomas, interacciones de kinetochores-microtúbulos y el punto de control de ensamblaje de husos. La Aurora B es esencial para la terminación de la citoquinesis. La cadena reguladora de miosina II, vimentina, desmina y proteína ácida fibrilar, glial están entre sus sustratos de surcos de segmentación. La Aurora B fosforila el MgcRacGAP, transformándolo en un activador de RhoA en el anillo contráctil (Minoshima Y, Kawashima T, Hirose K, Tonozuka Y, Kawajiri A, Bao Y, Deng X, Tatsuka M, Narumiya S, May W Phosphorylation by aurora B converts MgcRacGAP to a RhoGAP during cytokinesis. *Dev. Cell*, (2003) 4:549-560). Se sabe mucho menos acerca de la Aurora C quinasa, aparte de que parece ser expresada preferentemente en células meióticas. Durante el ciclo celular, las Aurora quinasas viajan a sus objetivos subcelulares ayudadas por sus sustratos socios de enlace, INCENP, survivina y TPX2. Esto proporciona un nivel adicional de regulación que podría ser esencial para la coreografía de eventos mitóticos.

50 Las Aurora A y B quinasas están elevadas frecuentemente en los cánceres humanos haciéndolas objetivos atractivos para la intervención terapéutica. Los inhibidores de moléculas pequeñas de AK han sido reportados recientemente, pero su efecto sobre la citoquinesis todavía ha sido investigado en detalle. Por ejemplo, un inhibidor de moléculas pequeñas sumamente selectivo y potente de AK, VX-680, bloquea el progreso del ciclo celular e induce la apoptosis en un rango diverso de tipos de tumores humanos. Este compuesto causa la inhibición profunda del crecimiento de tumores en una variedad de modelos de xenoinjerto in vivo, conduciendo a la regresión de tumores de leucemia, colon y pancreáticos en dosis bien toleradas (Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose-Adeogun AO, Nakayama T, Graham JA, Demur C, Hercend T, Diu-Hercend A, Su M, Golec JM, Miller KM VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the aurora kinases, suppresses tumor

growth in vivo, *Nat. Med.*, (2004) 10: 262-267). Otro inhibidor novedoso del ciclo celular, JNJ-7706621, mostró una inhibición potente de varias quinasas dependientes de ciclina (CDK) y Aurora quinasas y bloqueó selectivamente la proliferación de células de tumor de varios orígenes, pero fue aproximadamente 10 veces menos efectivo en la inhibición del crecimiento de células humanas normales in vitro. En las células cancerosas humanas, el tratamiento con JNJ-7706621 inhibió el crecimiento de células independiente del estado de p53, retinoblastoma o P glicoproteínas; activó la apoptosis; y redujo la formación de colonias. A concentraciones bajas, el JNJ-7706621 disminuyó la velocidad del crecimiento de células y a concentraciones más altas indujo la citotoxicidad. La inhibición de la actividad de quinasa de CDK1, estado alterado de fosforilación de CDK1 e interferencia con substratos aguas abajo tales como retinoblastoma también se mostraron en células de tumor humanas después del tratamiento con fármaco. El JNJ-7706621 retardó el progreso a través de G1 y detuvo el ciclo celular en la fase G2-M (Emanuel S, Rugg CA, Gruninger RH, Lin R, Fuentes-Pesquera A, Connolly PJ, Wetter SK, Hollister B, Kruger WW, Napier C, Jolliffe L, Middleton SA, The in vitro and in vivo effects of JNJ-7706621: A dual inhibitor of cyclin-dependent kinases and AK, *Cancer Res.*, (2005) 65:9038-9046). Los efectos celulares adicionales debidos a la inhibición de AK incluyeron la endorreduplicación e inhibición de la fosforilación de histona H3. En un modelo de xenoinjerto de tumor humano, se identificaron varios programas de dosificación intermitente que produjeron una actividad antitumoral significativa.

Como se observara anteriormente, las AK son sobreexpresadas en ciertos tipos de cánceres, incluyendo los cánceres de colon, mama y otros cánceres de tumores sólidos. Los genes que codifican las Aurora B y A quinasas tienden a ser amplificados en ciertos tipos de cánceres, mientras que el gen que codifica la Aurora C quinasa reside en una región del cromosoma que está sujeta al reordenamiento y supresión. La Aurora A ha sido asociada con una variedad de malignidades, incluyendo el cáncer de colon primario, colorrectal, mama, estómago, ovarios, próstata y cerviz, neuroblastoma y otros cánceres de tumores sólidos (Warner y colaboradores (2003) *Molecular Cancer Therapeutics* 2:589-95).

Hauf y colaboradores (*J. Cell. Biol.* (2003) 161:281-294) identificaron la indolinona (Hesperadina) como un inhibidor de la Aurora B, la cual causa que las células entren en una anafase con cromosomas monoorientados, que tienen ambos kinetochores hermanos unidos a un solo polo del huso (una condición conocida como unión sintética).

Ditchfield y colaboradores (*J. Cell. Biol.* (2003) 161:267-280) describieron la ZM447439 ((4-(4-(N-benzoilamino)anilino)-6-metoxi-7-(3-(1-morfolino)propoxi)-quinazolina), un inhibidor de AK el cual interfiere con el alineamiento, segregación y citoquinesis de cromosomas.

Se ha descubierto por los inventores de esta solicitud de patente que los compuestos de la invención también inhiben la RON quinasa.

El "Receptor de Nantes" (RON) es una tirosina quinasa receptora (RTK) expresada normalmente a bajos niveles principalmente en células epiteliales (Zhang y colaboradores, *Cancer Res.* 68(16), 2008, 6680-6687). Está relacionado estrechamente con c-Met en términos de homología y función. Tanto el RON como c-Met son activados en respuesta a su ligando respectivo: proteína estimuladora de macrófagos (MSP) para RON y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) para c-Met. Las dos RTKs inducen un programa invasivo que consiste de la proliferación, migración e invasión celular, todas las cuales son importantes en múltiples puntos durante la tumorigénesis. El RON y c-Met producen estas funciones a través de un sitio de acoplamiento único localizado en sus terminaciones de COOH. En la activación de receptores, dos residuos de tirosina en la terminación de COOH son fosforilados y forman un sitio de acoplamiento multifuncional para las proteínas adaptadoras que contienen el dominio SH2. Este evento provoca subsecuentemente una cascada de señalización compleja que incluye la activación de las vías de fosfatidilinositol 3-quinasa y las proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y da por resultado las respuestas funcionales características que están asociadas con RON y c-Met.

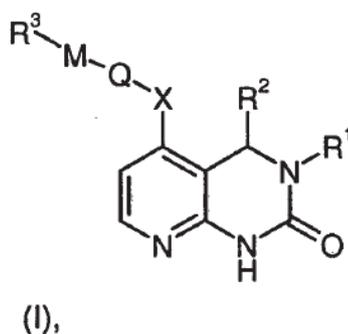
El potencial oncogénico de RON y c-Met se ha mostrado in vitro así como también en animales transgénicos. La adicción a oncogenes hace referencia a la dependencia de la supervivencia de células tumorales en un oncogen activado, tal como BCR-ABL, en la leucemia mielógena crónica. Este concepto sugiere que la inhibición del oncogen activado es suficiente para obtener una respuesta clínica. Esto se ha probado en la clínica con varios inhibidores de quinasas, tales como imatinib y gefitinib. En el caso de quinasas, la adicción a oncogenes puede provenir de la actividad constitutiva que puede surgir como resultado de la translocación, mutación o amplificación de genes. El c-Met y RON se pueden activar constitutivamente a través de mecanismos independientes de ligandos en células de tumores. El c-Met activado constitutivamente puede resultar de mutaciones de amplificación o activación de genes. La "adicción a oncogenes" para el c-Met se ejemplifica por la identificación reciente de un subconjunto de líneas de células de cáncer gástrico que albergan la amplificación del gen de MET. Estas células son dependientes de c-Met para el crecimiento y supervivencia y son sensibles a un inhibidor de c-Met. A diferencia de c-Met, las mutaciones o amplificación de genes que activan el RON no se han descrito. En cambio, las variantes de RON constitutivamente activas generadas por medio del empalme alternativo o por medio del uso de promotores dependientes de la metilación [RON de forma corta] no han sido identificadas. Las células que expresan estas proteínas de RON muestran una actividad de dispersión mayor, formación de focos, crecimiento independiente del anclaje y formación de tumores en ratones desnudos en comparación con células que expresan el RON de tipo silvestre.

Por lo tanto, la RON quinasa también es una diana prometedora para las terapias contra el cáncer.

Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15(9), 1169-1182 revela inhibidores de las Aurora quinasa para el tratamiento del cáncer.

Descripción de la Invención

- 5 El objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores novedosos de proteína quinasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellas relacionadas con la hiperactividad de Aurora Quinasa y RON quinasa, tal como cáncer en mamíferos con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades así como también su solubilidad, eliminación metabólica y características de biodisponibilidad.
- 10 Como resultado, esta invención proporciona compuestos bicíclicos sustituidos novedosos de urea y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de proteína quinasa y son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos se definen por la Fórmula (I):



y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 15 X es un enlace, NH, O, S o CH₂NH o CH₂O, en donde las fracciones de NH u O se conectan a la fracción de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin,
- Q es un homo- o heterociclo aromático, monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros, que tiene 1 o 2 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser no sustituidos o, independientemente entre sí, pueden ser mono- o disustituidos por Hal, LA, C(Hal)₃, OC(Hal)₃, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, 4-fluorofenilo, oxo o SCN,
- 20 M es un enlace, CH₂, CO, SO₂, CONH, NHCO, NHCONH, SO₂NH, NHSO₂, NHSO₂NH o CH₂NHCO, en donde la fracción de CO se conecta a Q,
- R¹ es H, A, Ar o Ar-A,
- R² es H, o
- 25 R¹ y R² junto con los átomos de N y C a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser sustituidos o no sustituidos por Hal, A, OH, NH₂ o CN,
- R³ es A o Q, o
- R³-M puede estar ausente,
- 30 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S y de 5 a 10 átomos del esqueleto, el cual puede no ser sustituido o, independientemente entre sí, puede ser mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, SH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONH(LAr), CONA₂, NHCOA, NHCO(LAr), NHCONHA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A y/o SO₂Hal,
- 35 A es alquilo lineal o cíclico, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo NH, CO, N(LA), SO₂, CONH,

NHCO o -CH=CH-, y en el cual 1-3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y en el cual uno o dos grupos CH₃ pueden ser reemplazados por OH, SH, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NHCOOH, NHCONH₂, N₃, NO₂ o CN,

LA es alquilo lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I.

- 5 En general, todos los residuos los cuales aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Antes y después, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente lo contrario. Por consiguiente, la invención hace referencia, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I) en la cual por lo menos uno de los residuos tiene uno de los significados preferentes que se indican a continuación.
- 10 Para evitar cualquier duda en cuanto a la orientación de los conectores M y X en la cadena de sustituyentes R³-M-Q-X, esta cadena se lee de izquierda a derecha R³-M-Q-X.

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

- 15 "A" indica alquilo, por ejemplo, metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también adicionalmente pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

- 20 "A" indica además alquilo como se definiera anteriormente, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos NH, CO, NA, CONH, NHCO o -CH=CH- y/o además 1-3 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl, tales como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. En otros ejemplos de "A", uno o dos grupos CH₃ son reemplazados por OH, SH, NH₂, N(LA)H, N(LA)₂, N₃, NO₂, CHal₃ o CN, tales como, por ejemplo, N,N'-dimetilaminoalquilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo, cianoalquilo o CF₃.

- 25 "A" también puede ser cíclico, en donde la fracción cíclica puede ser sustituida por, o incorporada en una estructura de otra manera no cíclica. Los ejemplos para "A" cíclico incluyen 2- o 3-furilo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 2-, 3-, 5- o 6-piperidin-1 o 4-ilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluoro-metilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxifenilo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, indan-1-, 2-, 4- o 5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, tetrahidrofuran-2- o 3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-, 3-, 4-, 5- o 6-ilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, cada uno de los cuales no es sustituido o puede ser mono-, di- o trisustituido, por ejemplo, por carbonilo-oxígeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, -CH₂-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.
- 40

"LA" indica alquilo lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, es decir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

- 45 "Ar" indica, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, además preferiblemente, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales es mono-, di- o trisustituido por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

- 50 "Ar" indica adicionalmente fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metil-amino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo,

5 además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-tri-clorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxí-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-di-cloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo, (4-metoxifenil)metilo, (3-metoxifenil)metilo, (4-metoxifenil)etilo, (3-metoxifenil)etilo.

10 "Ar" indica además preferiblemente 2-, 3- o 4-fenilo, 2-, 3- o 4-fenilmetilo, 2-, 3- o 4-feniletilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5- o 6-pirazin-1- o 4-ilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6- u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-2-, 4- o 5-ilo, tiofen-2- o 3-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, furan-2- o 3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-, 3-, 4- o 5-ilo, cada uno de los cuales no es sustituido o puede ser mono-, di- o trisustituido, por ejemplo, por F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, fenilo, bencilo, -CH₂-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, nitro, ciano, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, acetamino, ureido, metil-sulfonilamino, formilo, acetilo, aminosulfonilo y/o metilsulfonilo.

25 El término "sustituido" hace referencia preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, donde es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique de otra manera.

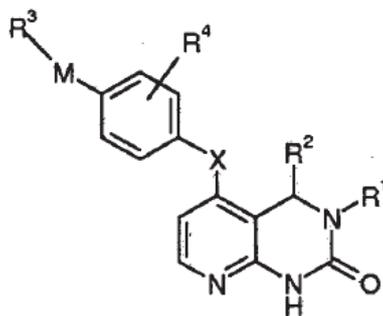
Todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, inclusive mezclas de los mismos en todas las relaciones, también están de acuerdo con la invención.

30 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden aparecer en varias formas enantioméricas y pueden estar en una forma racémica u ópticamente activa. Por lo tanto, la invención también hace referencia a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros e hidratos y solvatos de estos compuestos.

35 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o aún los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos por medio de medidas químicas o físicas que son conocidas para la persona experta en el arte o que aún son empleadas como tales en la síntesis.

40 En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se forman a partir de la mezcla por medio de la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-prottegidos adecuadamente (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente que son inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos u alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en una relación de 82:15:3. Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

Un grupo preferente de compuestos de la Fórmula (I) está de acuerdo con la Fórmula (II),



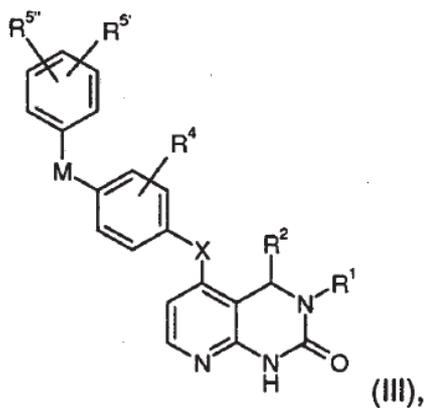
y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R³ es fenilo, piridilo o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido por R⁴,

R⁴ es H, Hal o A,

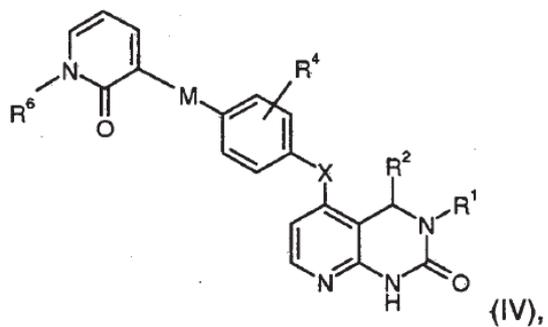
5 y los sustituyentes restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

Otro grupo preferente de compuestos de la Fórmula (I) está de acuerdo con las Fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII),

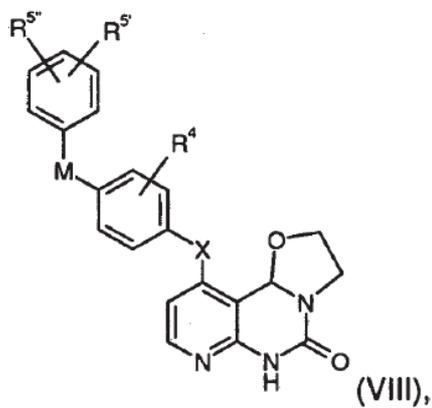
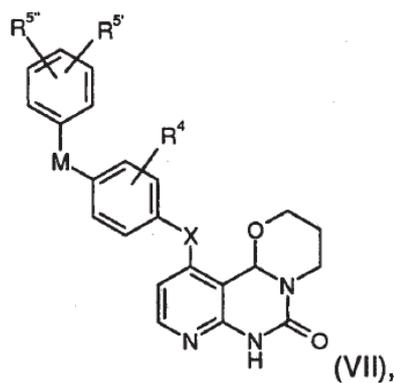
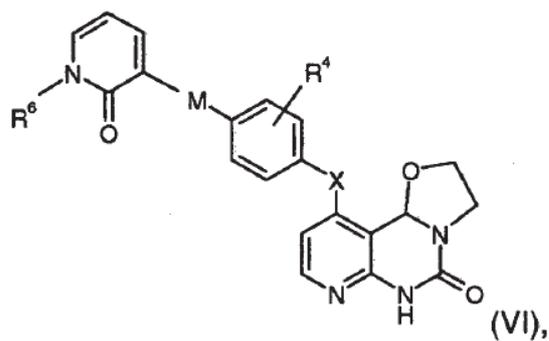
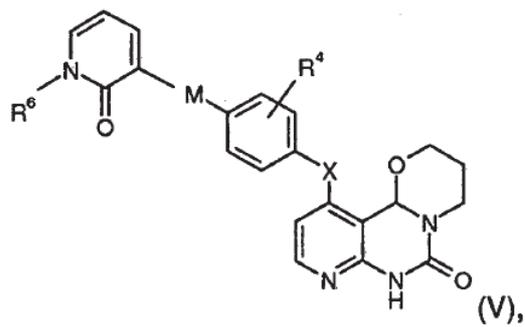


(III),

10



(IV),



5 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^4 , R^5 , $R^{5'}$ son cada uno, independientemente entre sí, H, Hal o A,

R^6 es H, A o Ar,

y los sustituyentes restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

Son preferentes aún más los compuestos de las Subfórmulas A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O y P de las Fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII), y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

en la Subfórmula A

X es NH,

5 y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula B

X es O,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula C

10 X es NH,

M es CONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula D

X es O,

15 M es CONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula E

R⁴ es H o F,

R⁵, R^{5'} son cada uno, independientemente entre sí, H, F, Br, CN, CH₃, OCH₃ o CF₃,

20 y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula F

M es NHCONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula G

25 R¹ es H,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula H

M es CONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

30 en la Subfórmula J

R¹ es H,

M es CONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula K

R¹ es A, Ar o Ar-A,

5 y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula L

R¹ es A, Ar o Ar-A,

M es CONH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

10 en la Subfórmula M

R⁴ es H o F,

R⁵, R^{5'} son cada uno, independientemente entre sí, H, F o CF₃,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula N

15 R⁴ es H o F,

R^{5'} es 4-fluoro,

R^{5'} es 2-(trifluorometilo),

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula O

20 R³ es H, metilo, etilo, 3-hidroxipropilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

en la Subfórmula P

R³ es H, metilo o etilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior,

25 en la Subfórmula Q

R¹ es etilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

En otra Subfórmula preferente (Ia) de los compuestos de la Fórmula (I), X es un enlace y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

30 En la Subfórmula más preferente (Ib) de estos compuestos, X es un enlace, Q es tienilo y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

En una Subfórmula aún más preferente (Ic) de estos compuestos, X es un enlace, Q es tienilo, M es CH₂NHCO, en donde la fracción CO está conectada a Q, y los residuos restantes tienen el significado indicado para la Fórmula (I) anterior.

- 5 Los compuestos especialmente preferentes de acuerdo con las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII) incluyen los compuestos mostrados en la sección de ejemplos posterior o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de cada uno de los mismos.

Para la inhibición de AK A o RON quinasa se utiliza la siguiente clasificación:

	IC ₅₀ < 10 nM	“+++”
	10 nM ≤ IC ₅₀ < 100 nM	“++”
10	100 nM ≤ IC ₅₀ < 1 μM	“+”

15 Donde el tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de los compuestos de la presente invención puede ocurrir, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, son reclamadas por separado y juntas como mezclas en cualquier relación. Lo mismo tiene aplicación para los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformeros y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por medio de métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo por medio de la cromatografía líquida. Lo mismo tiene aplicación para los enantiómeros, por ejemplo, por medio del uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros se pueden aislar al convertirlos en diastereómeros, es decir, el acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la separación subsecuente de los diastereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener a partir de la síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros.

25 Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. El término “sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. De esta manera, los compuestos de la presente invención los cuales contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención los cuales contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos los cuales pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma de sal y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos para la persona experta en el arte. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye además de las formas de sal mencionadas, sales interiores o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas se pueden obtener por medio de métodos usuales los cuales son conocidos para una persona experta en el arte, por ejemplo al poner en contacto éstos con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante o por medio del intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención las cuales, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para el uso en productos farmacéuticos pero las cuales se pueden utilizar, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

45 Adicionalmente, la presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

50 Una “composición farmacéutica” significa uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes que constituyen el portador, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquier par o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por

consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición hecha al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos diferentes como ingredientes activos, tal como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, u otros inhibidores de proteína quinasa, particularmente AK o RON.

10 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del carácter y la gravedad de las condiciones que son tratadas y del carácter del ingrediente activo. Se pueden presentar de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

15 En una modalidad, los compuestos y una composición farmacéutica son para el uso en el tratamiento del cáncer tal como cerebral, pulmonar, colónico, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, mamario, de cabeza, cuello, renal, de riñón, hepático, ovárico, prostático, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer a ser tratado se selecciona de cáncer mamario, en particular los tipos negativos tipo basal o triple del cáncer mamario, colorrectal, pulmonar, prostático o pancreático o glioblastoma.

20 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de proteína quinasas así como también enfermedades moduladas por las cascadas de proteína quinasa en mamíferos, o trastornos mediados por la proliferación aberrante, tales como cáncer e inflamación.

25 La invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero el cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En una modalidad, el compuesto o composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de angiogénesis de tumores, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad.

35 Esta invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para el uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero el cual comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico carcinostático, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato y del agente quimioterapéutico son efectivas juntas en la inhibición del crecimiento anormal de células. Muchos agentes terapéuticos anticancerígenos se conocen actualmente en el arte. En una modalidad, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis y anti-andrógenos. En otra modalidad, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de bevacizumab, anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En todavía otra modalidad, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína quinasa, tal como Akt, Axl, p70S6K, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, PIK1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

50 También se describe un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, en combinación con la terapia de radiación son efectivas en la inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación son conocidas en el arte, y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta
55 terapia de combinación se puede determinar como se describe en este documento. Se cree que los compuestos de

la presente invención pueden volver más sensibles las células anormales al tratamiento con radiación para propósitos de eliminación y/o inhibición del crecimiento de estas células.

También se describe un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación el cual comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad la cual es efectiva en la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de estos compuestos descritos en este documento. También se describe un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado isotópicamente etiquetado del mismo y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral (inclusive intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares. En el caso de las preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, sustancias aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas duras y suaves, siendo que las preparaciones orales sólidas son preferentes sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa caso en el cual se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas por medio de técnicas acuosas o no acuosas estándar. Estas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también se pueden administrar por la vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener una sustancia aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden ser recubiertas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservadores, un tinte y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por la vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclados adecuadamente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas que son adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado que exista una fácil idoneidad para la inyección de líquidos. Debe ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Cualquier vía adecuada de administración se puede emplear para proveer a un mamífero, especialmente un humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la administración por vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similar. Las formas de dosificación

incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. De manera preferente, los compuestos de la presente invención se administran por la vía oral.

5 La dosificación efectiva de un ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que es tratada y la gravedad de la condición que es tratada. Esta dosificación puede ser determinada fácilmente por una persona experta en el arte.

10 Cuando se trata o previene el cáncer, una inflamación u otras enfermedades proliferativas para las cuales se indican los compuestos de la presente invención, los resultados generalmente satisfactorios se obtienen cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados preferiblemente como una dosis diaria individual. Para la mayoría de mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos, de manera preferible de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

15 La invención también hace referencia a un conjunto (kit) que consiste de paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

20 El conjunto comprende contenedores adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollitas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollitas separadas, cada una que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, inclusive mezclas de los mismos en todas las relaciones y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

Algunas abreviaciones que pueden aparecer en esta solicitud son de la siguiente manera:

25 Abreviaciones

<i>Designación</i>	
AcOH	Acido acético
ATP	Trifosfato de adenosina
B	Pico amplio
Bop-Cl	Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico
Boc	Butiloxicarbonilo
Bu	Butilo
CDI	N,N-Carbonildiimidazol
D	Doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DTT	Ditiotreitol
Et	Etilo

(continuación)

<i>Designación</i>	
EtOAc	Ester etílico de ácido acético
h	Hora
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetano-sulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Ión molecular
m/z	Relación de masa con respecto a carga
Me	Metilo
min	Minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
nBuLi	n-Butil-litio
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Obsd.	Observado
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuarteto (o quartet)
Rf	Factor de retención
rt	Temperatura ambiente
s	Singulete
t	Terciario
TEA	Trietilamina
Terc	Terciario
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos.

10 Además, al utilizar los procedimientos descritos en este documento, en conjunción con habilidades habituales en el arte, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellas personas expertas en el arte entenderán fácilmente que variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden utilizar para preparar estos compuestos.

Los presentes compuestos se aíslan generalmente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas descritas anteriormente. Las bases libres de amina que corresponden a las sales aisladas se pueden generar por medio de la neutralización con una base adecuada, tal como carbonato ácido de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y la extracción de la base libre de amina liberada dentro de un solvente orgánico, seguida por la evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, se puede convertir además en otra sal farmacéuticamente aceptable por medio de la disolución en un solvente orgánico, seguida por la adición del ácido apropiado y la evaporación, precipitación o cristalización subsecuente.

5

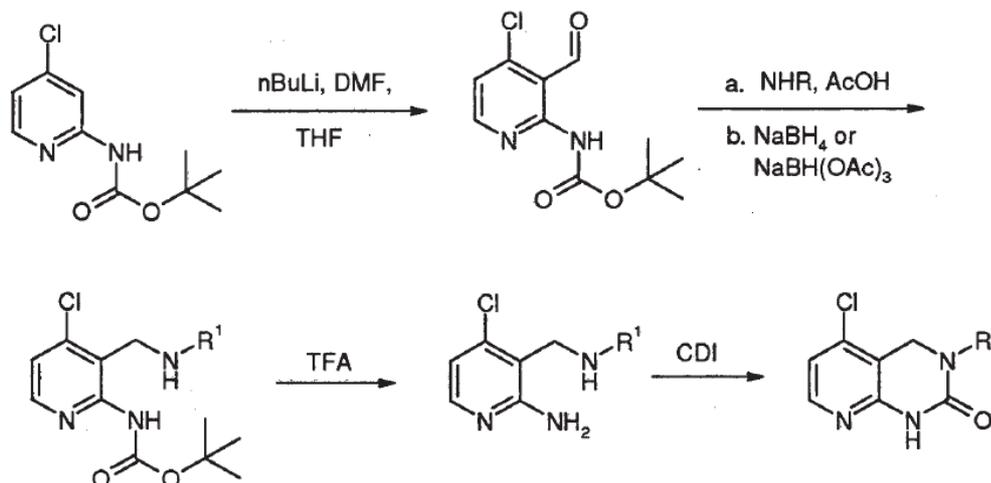
La invención será ilustrada, pero no limitada, por referencia a las modalidades específicas que se describen en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique de otra manera en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describiera anteriormente. A menos que se especifique de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen a partir de proveedores comerciales y se utilizan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se conducen a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron ya sea por medio de la cromatografía en sílice o la HPLC preparativa.

10

La presente invención también hace referencia a procesos para la fabricación de los compuestos de las Fórmulas (I)-(VIII) y las Subfórmulas A – P de las mismas, de acuerdo con los esquemas y ejemplos de trabajo descritos posteriormente en este documento.

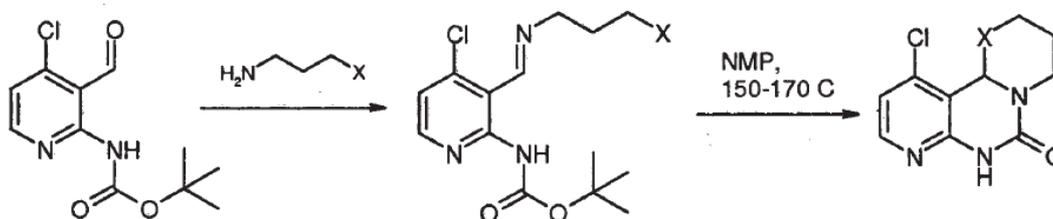
15

Procedimientos Sintéticos Generales



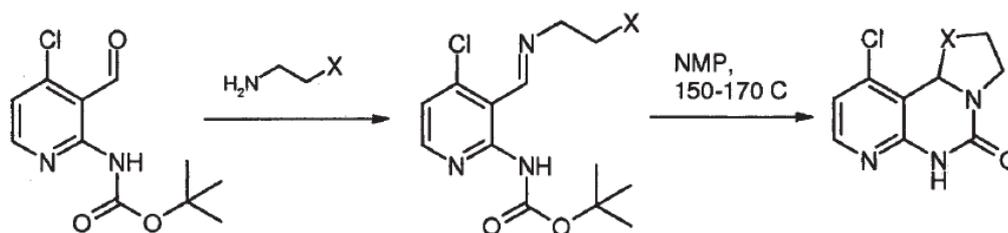
Esquema 1: El material de partida de piridina se hace reaccionar con $n\text{BuLi}$ para formar un anión, el cual se enfría rápidamente con DMF para proporcionar el producto intermedio de aldehído. Una aminación reductiva se realiza con el aldehído y una amina lo cual proporciona un producto intermedio de amina. La desprotección subsecuente de Boc proporciona una diamina, la cual se puede convertir al supercántigo de urea deseado con la reacción con CDI .

20

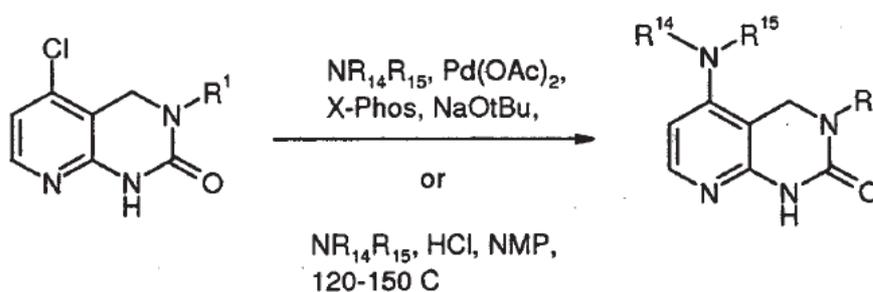


Esquema 2: El mismo producto intermedio de aldehído que en el Esquema 1 se puede combinar con una amina para formar una imina. Un nucleófilo (X) en el producto intermedio de imina puede atacar la imina para proporcionar un heterociclo. El heterociclo resultante se puede calentar en NMP para proporcionar el supercántigo tricíclico de ureas deseado.

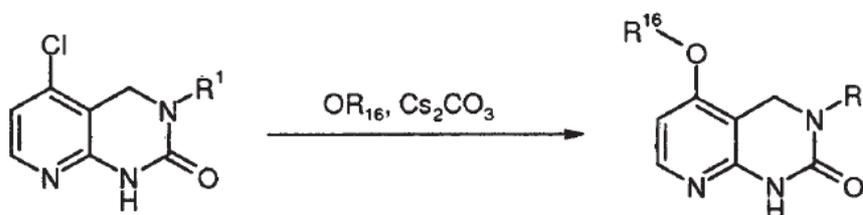
25



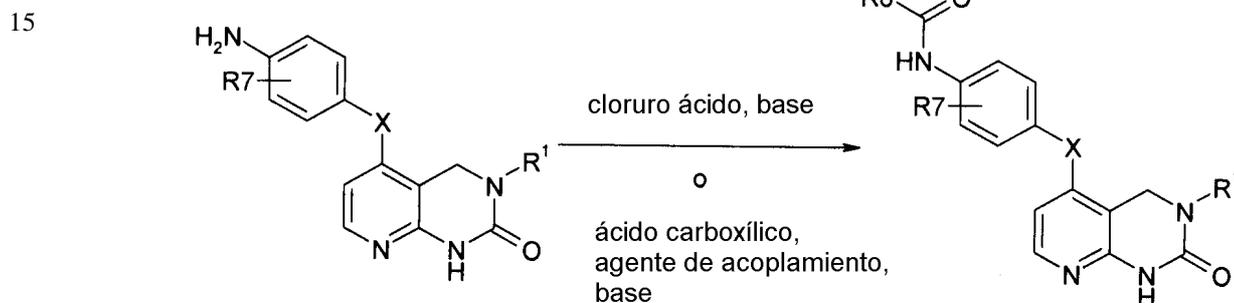
5 Esquema 3: El mismo producto intermedio de aldehído que en el Esquema 1 se puede combinar con una amina para formar una imina. Un nucleófilo (X) en el producto intermedio de imina puede atacar la imina para proporcionar un heterociclo. El heterociclo resultante se puede calentar en NMP para proporcionar el supercántigo tricíclico deseado de ureas.



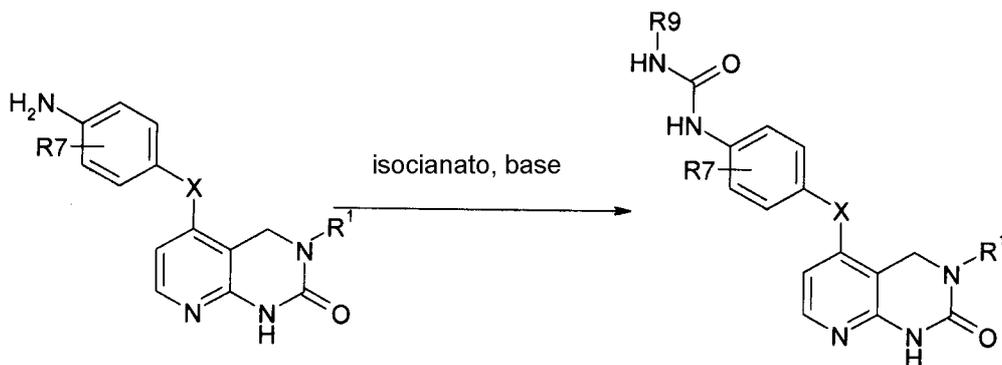
10 Esquema 4: El supercántigo de urea adecuadamente funcionalizado se puede hacer reaccionar con una amina por vía de un acoplamiento cruzado mediado por metal o un acoplamiento cruzado catalizado por ácido para proporcionar un supercántigo bicíclico con una fracción de amina.



Esquema 5: Una fracción de éter se puede introducir en el supercántigo por vía de una reacción de sustitución nucleófila aromática con un supercántigo de urea adecuadamente funcionalizado.

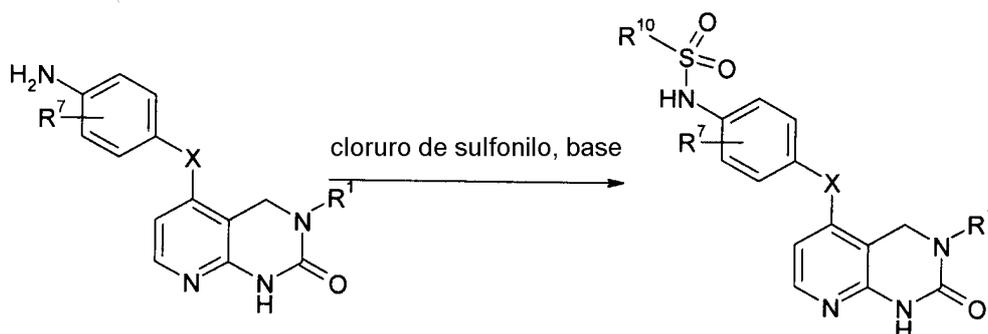


Esquema 6: La anilina se puede convertir a la amida deseada a través de una reacción con un cloruro de ácido o por vía de condiciones de ácido carboxílico/amida de agente de acoplamiento.



5

Esquema 7: La anilina se puede convertir a la urea deseada a través de la reacción con un isocianato bajo condiciones básicas.



10

15 Esquema 8: La anilina se puede convertir a la sulfonamida deseada a través de la reacción con un cloruro de sulfonilo bajo condiciones básicas.



Esquema 9: El grupo protector de para-metoxi-bencilo se puede retirar bajo condiciones de reacción ácidas con TFA.

20 Metodología Analítica

Los datos de LC-MS se obtuvieron utilizando un sistema de HPLC Agilent 1100

Columna: Waters, Xterra MS C18, 2.5 μ m, 2.1 mm x 20 mm.

Fase móvil: A: Acido fórmico al 0.1% en Agua

B: Acido fórmico al 0.1% en Metanol

25 Gradiente: Incremento de 15% de B a 95% de B en 3.2 minutos y retención durante 1.4 minutos.

Disminución de 95% de B a 15% de B durante 0.1 minuto y retención durante 2.3 minutos.

Tiempo de ejecución: 7 minutos

30 Velocidad de flujo: 0.4 ml/minuto

Volumen de inyección: Definido por el usuario

UV: 254 nm,

seguido por la espectrometría de masas en un sistema Finnigan LCQ Duo (tipo de ionización: ESI, modo positivo (analizando analitos con carga positiva)).

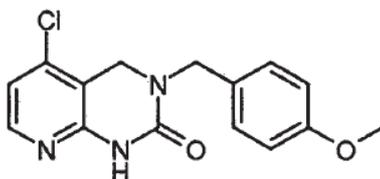
- 5 Resonancia magnética de protones (RMN ^1H) los espectros se registraron en un espectrómetro de RMN (^1H) JEOL Eclipse 400 MHz. Todos los espectros se determinaron en los solventes indicados. Aunque se reportan cambios químicos en ppm campo abajo del tetrametilsilano, hacen referencia al pico de protones residual del pico de solvente respectivo para RMN ^1H . Las constantes de acoplamiento interprotones se reportan en Hertzios (Hz).

Ejemplos

10 Síntesis Química

Los ejemplos presentados posteriormente tienen la intención de ilustrar modalidades particulares de la invención y no se proponen para limitar de ninguna manera el alcance de la especificación o las reivindicaciones.

Todas las temperaturas se proporcionan en grados Centígrados. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo los procedimientos de la bibliografía.



15

5-cloro-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (1)

4-Cloro-3-formilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

- 20 Una solución del (4-cloropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (15.0 g, 65.59 mmol) en THF (300 mL) se enfrió a -78°C . A esta solución agitada se agregó gota a gota nBuLi (55.1 mL; 2.50 M; 137.7 mmol) durante 20 minutos. La solución de reacción resultante color amarillo claro se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego la DMF (15.1 mL, 196.8 mmol) se agregó gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . La reacción se enfrió rápidamente con MeOH (2 equivalentes) y luego se agregó HCl concentrado (16 ml). La mezcla resultante se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 al 5% y salmuera y se evaporó. El material crudo se suspendió en hexano (100 mL). El producto precipitado resultante se filtró para proporcionar el
- 25 producto intermedio deseado (12.8 g, rendimiento del 76%) como un sólido color blanco.

4-Cloro-3-((4-metoxibencilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

- 30 El (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1.56 mmol), 1-(4-metoxifenil)metilamina (0.25 mL, 1.95 mmol), AcOH (1 eq.) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se suspendieron en DCE y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto intermedio deseado (440 mg), el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

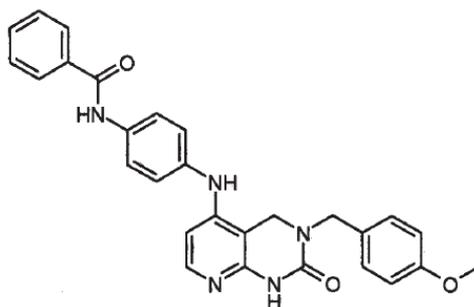
4-cloro-3-((4-metoxibencilamino)metil)piridin-2-amina

- 35 El TFA (5 mL) se agregó a una solución del 4-cloro-3-((4-metoxibencilamino)metil)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (440 mg, 1.56 mmol) en DCM (5 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto intermedio deseado (350 mg), el cual se utilizó directamente en la siguiente reacción.

5-cloro-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (1)

- 40 El CDI (583 mg, 3.56 mmol) se agregó a una solución de la 4-cloro-3-((4-metoxibencilamino)metil)piridin-2-amina (100 mg, 1.19 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El producto precipitado resultante se filtró y se lavó con H_2O y MeOH para proporcionar el compuesto 1 como un sólido. LC-MS (M+H = 303,

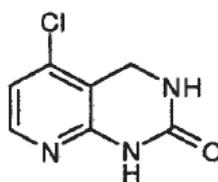
obsd. = 303. RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 3.74 (s, 3H); 4.34 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.03 (d, 1H); 7.26 (d, 2H); 8.03 (d, 1H); 10.08 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) “+”

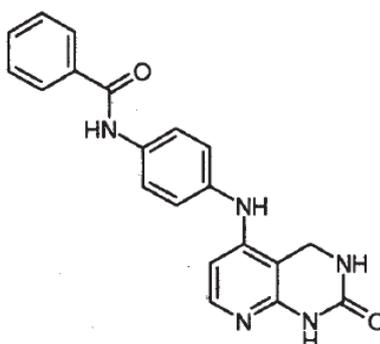
5 N-(4-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (2)

El compuesto 1 (50 mg, 0.16 mmol), N-(4-aminofenil)benzamida (35 mg, 0.16 mmol) y HCl 4.0M en dioxano (40 μL, 0.16 mmol) se combinaron en un tubo con sello de 5 mL. El tubo se colocó en el horno de microondas durante 100 minutos a 150 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con NaHCO₃ al 5% (10 mL) y salmuera (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por vía de la cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 2 a 8% de MeOH en DCM/TEA (99.5/0.5) para proporcionar el compuesto 2 (10 mg) como un sólido. LC-MS (M+H = 480, obsd. = 480). RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 3.74 (s, 3H); 4.27 (s, 2H); 4.50 (s, 2H); 6.44 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.14 (d, 2H); 7.27 (d, 2H); 7.54 (m, 3H), 7.75 (m, 3H), 7.93-7.96 (m, 4H), 9.48 (s, 1H).



15 5-cloro-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (3)

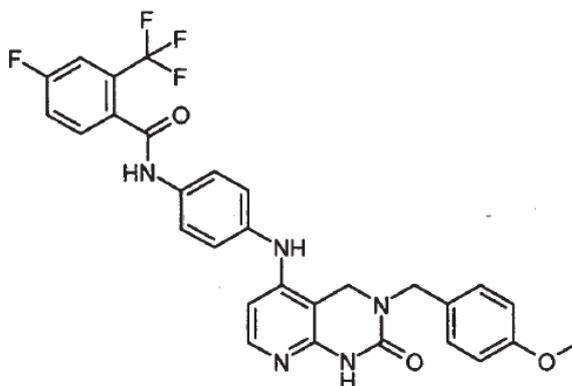
El compuesto 1 (90 mg, 0.3 mmol) y TFA (2 mL) se agregaron a un tubo sellado de 5 mL y se agitaron durante toda la noche a 80 °C. El TFA se retiró y el material se suspendió en éter. El producto precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 3 (56 mg, rendimiento del 99%). LC-MS (M+H = 184, obsd. = 184). RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 4.37 (s, 2H); 7.03 (d, 2H); 7.13 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 9.77 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) “++”

N-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida(4)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 2. LC-MS (M+H = 360, obsd. = 360).

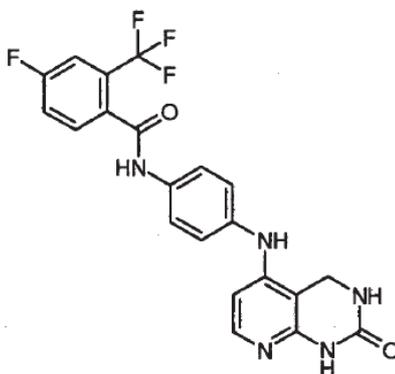


5

IC₅₀ (AK) "+"

4-fluoro-N-(4-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (5)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 1 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil--benzamida. LC-MS (M+H = 566, obsd. = 566).

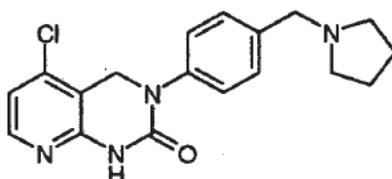


10

IC₅₀ (AK) "+++"

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (6)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 5. LC-MS (M+H = 446, obsd. = 446).

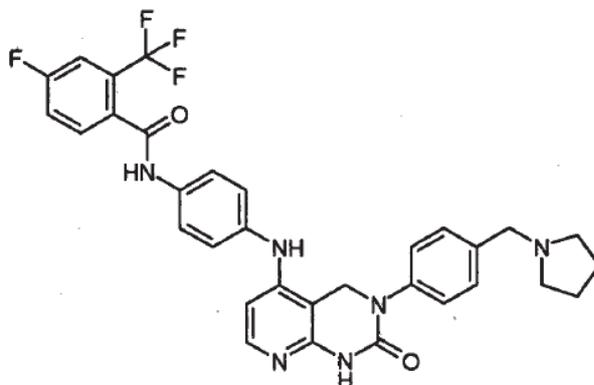


15

5-cloro-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (7)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 utilizando 4-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina. LC-MS (M+H = 343, obsd. = 343). RMN 1H (DMSO-D₆) δ 1.85-1.87 (m,

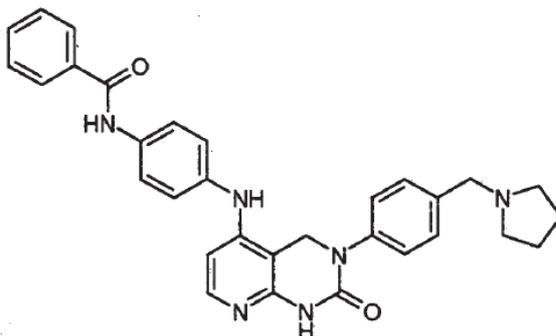
2H); 2.04 (m, 2H); 3.12-3.14 (m, 2H); 4.39 (d, 2H); 4.90 (s, 2H); 7.14 (m, 1H); 7.41-1.42 (m, 1H), 7.52-5.53 (m, 2H); 7.55-5.56 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) "+"

- 5 4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (8)

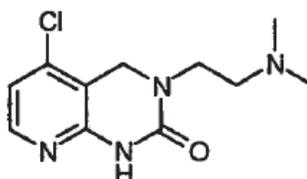
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 7 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 605, obsd. = 605)



- 10 IC₅₀ (AK) "+"

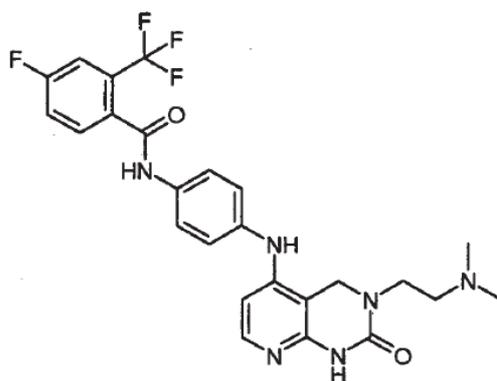
N-(4-(2-oxo-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (9)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 7 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 519, obsd. = 519).



- 15 5-cloro-3-(2-(dimetilamino)etil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (10)

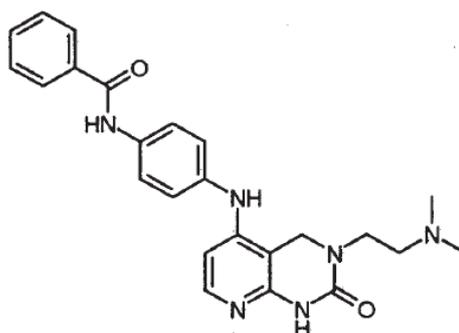
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 utilizando N*1*,N*1*-dimetil-etano-1,2-diamina. LC-MS (M+H = 255, obsd. = 255). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 2.62 (s, 6H); 3.06 (t, 2H); 3.68 (t, 2H); 4.56 (s, 2H); 7.06 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.08 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) "+"

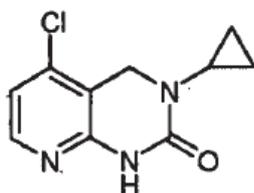
N-(4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzamida (11)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 10 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 517, obsd. = 517).



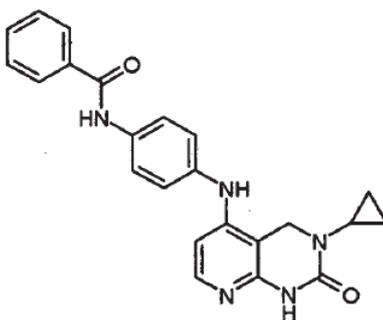
N-(4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (12)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 10 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 431, obsd. = 431).



5-cloro-3-ciclopropil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on (13)

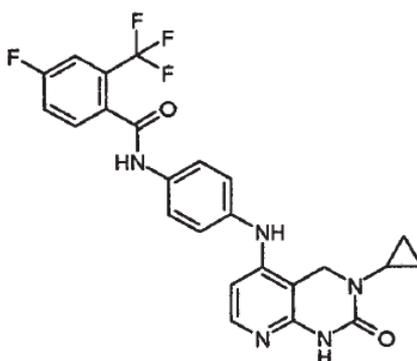
- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 utilizando ciclopropilamina. LC-MS (M+H = 224, obsd. = 224). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 0.63 (d, 2H); 0.74 (d, 2H); 2.51 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 7.04 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); 7.17 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) “+”

N-(4-(3-ciclopropil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (14)

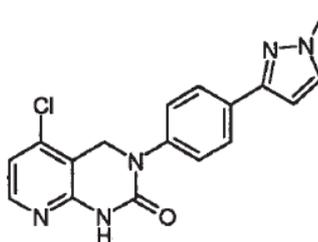
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 13 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 400, obsd. = 400).



IC₅₀ (AK) “++”

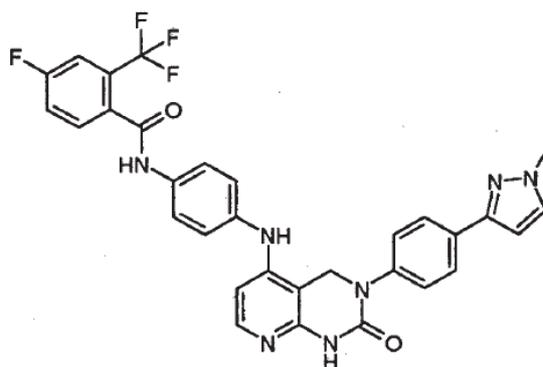
10 N-(4-(3-ciclopropil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzamida (15)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 13 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 486, obsd. = 486).



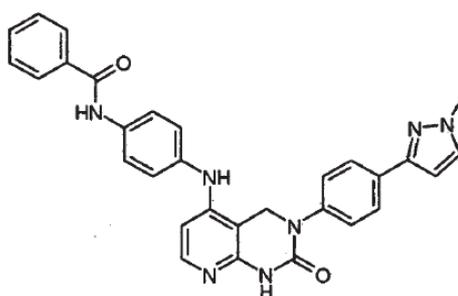
5-cloro-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (16)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 utilizando 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenilamina. LC-MS (M+H = 264, obsd. = 264).

IC₅₀ (AK) "++"

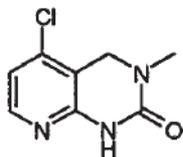
4-fluoro-N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (17)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 16 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 526, obsd. = 526).

IC₅₀ (AK) "++"

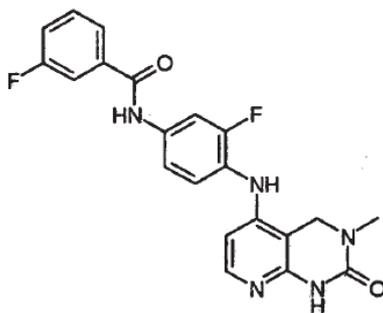
- 10 N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (18)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 16 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 440, obsd. = 440).



5-cloro-3-metil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (19)

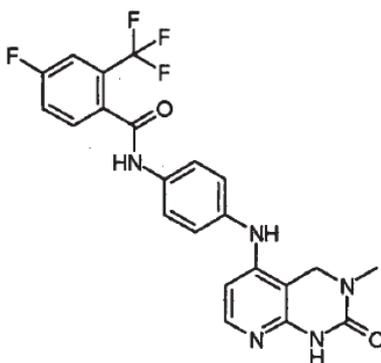
- 15 La metilamina (0.62 g, 19.9 mmol) se agregó a una solución de (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (3.40 g, 13.2 mmol) en tolueno (15 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se resuspendió en THF (30 mL). El NaBH₄ se agregó (1.0 g, 26.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró. El producto precipitado se suspendió en NaHCO₃ al 5% (100 mL), se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con H₂O y CH₃CN, se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 19 (900 mg, rendimiento del 34%) como un sólido. LC-MS (M+H = 198, obsd. = 198).



IC₅₀ (AK) "+++"

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (20)

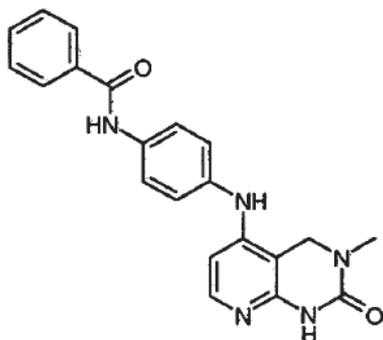
- 5 El compuesto 19 (40.0 mg, 0.20 mmol), N-(4-amino-3-fluorofenil)-3-fluorobenzamida (50.2 mg, 0.20 mmol) y HCl (51.0 μ l, 0.18 mol) se suspendieron en NMP (1 mL) y se agitaron durante 1 hora a 170 °C en un horno de microondas. La mezcla resultante se purificó por medio de la HPLC para proporcionar el compuesto 20 (17 mg, rendimiento del 20%) como un sólido. LC-MS (M+H = 410, obsd. = 410).



IC₅₀ (AK) "+++"

- 10 4-fluoro-N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (21)

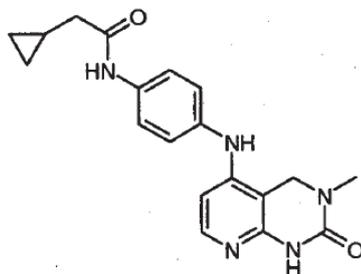
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil--benzamida. LC-MS (M+H = 460, obsd. = 460). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 2.94 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.53 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.75-7.82 (m, 7H), 9.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); 10.73 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) "++"

N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (22)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 374, obsd. = 374).

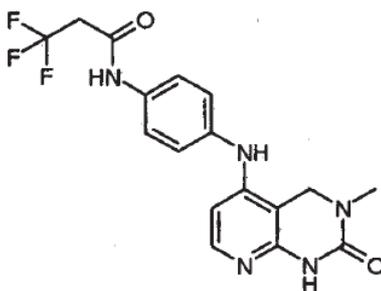


5

IC₅₀ (AK) "+"

2-ciclopropil-N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)acetamida (23)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-amino-fenil)-2-ciclopropil-acetamida. LC-MS (M+H = 352, obsd. = 352).

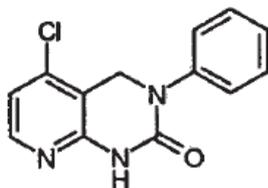


10

IC₅₀ (AK) "+"

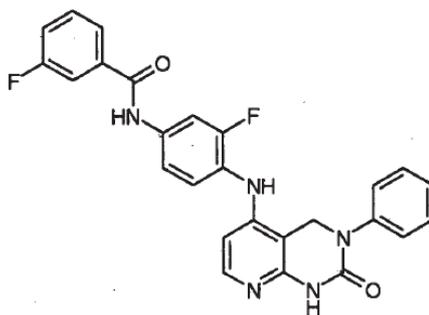
3,3,3-trifluoro-N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)propanamida (24)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-amino-fenil)-3,3,3-trifluoro-propionamida. LC-MS (M+H = 380, obsd. = 380).



15 5-cloro-3-fenil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-(1H)-ona (25)

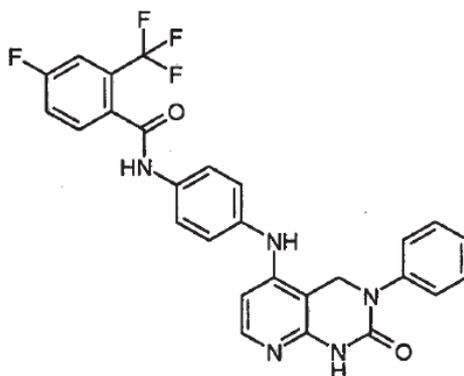
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 utilizando anilina. LC-MS (M+H = 261, obsd. = 261).



IC₅₀ (AK) “++”

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (26)

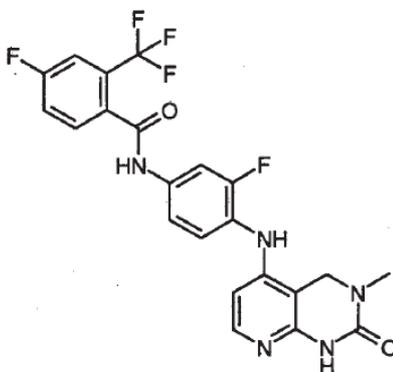
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 25 y N-(4-amino-3-fluorofenil)-3-fluorobenzamida. LC-MS (M+H = 472, obsd. = 472).



IC₅₀ (AK) “++”

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (27)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 25 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 522, obsd. = 522).

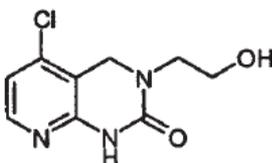


IC₅₀ (AK) “+++”

4-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (28)

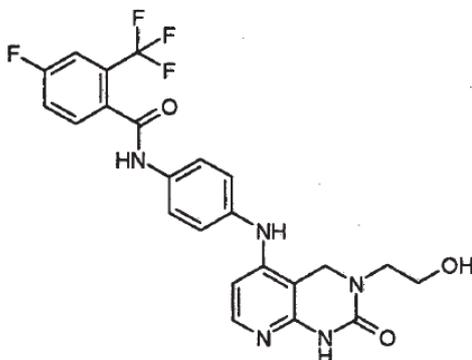
ES 2 433 230 T3

5 El compuesto 19 (176 mg, 0.89 mmol), Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.13 mmol), X-Phos (127 mg, 0.27 mmol), N-(4-amino-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (267 mg, 0.85 mmol) y NaOtBu (171 mg, 1.78 mmol) se suspendieron en dioxano (2 mL) y se agitaron a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 28 (110 mg, rendimiento del 25%) como un sólido. LC-MS (M+H = 478, obsd. = 478).



5-cloro-3-(2-hidroxietyl)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (29)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 19 utilizando 2-aminoetanol. LC-MS (M+H = 228, obsd. = 228).

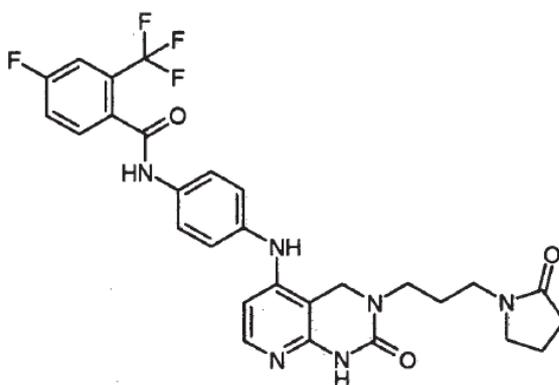


10

IC₅₀ (AK) “++”

4-fluoro-N-(4-(3-(2-hidroxietyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (30)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 29 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 490, obsd. = 490). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 3.43 (t, 2H); 3.63 (t, 2H); 4.54 (s, 2H); 6.53 (d, 2H); 7.26 (d, 2H), 7.75-7.78 (m, 6H); 9.13 (s, 1H); 10.28 (s, 1H); 10.73 (2, 1H).

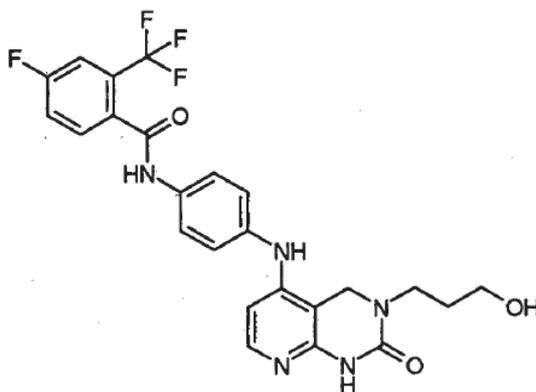


IC₅₀ (AK) “++”

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (31)

El supercántigo intermedio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 19 utilizando 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona.

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el producto intermedio anterior y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 571, obsd. = 571). RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 1.80 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.49 (t, 2H); 3.32 (t, 2H); 3.35-3.37 (m, 4H); 4.46 (s, 2H); 6.53 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.76-7.79 (m, 6H); 9.14 (s, 1H); 10.37 (s, 1H); 10.75 (s, 1H).



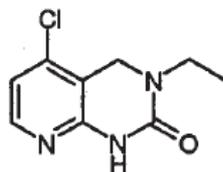
10

IC₅₀ (AK) "+++"

4-fluoro-N-(4-(3-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (32)

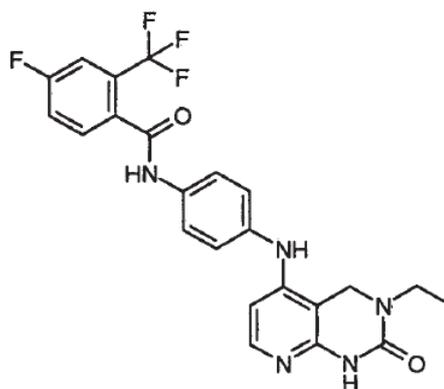
- 15 El supercántigo intermedio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 19 utilizando 3-amino-propan-1-ol.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el producto intermedio anterior y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 504, obsd. = 504).



- 20 5-cloro-3-etil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (33)

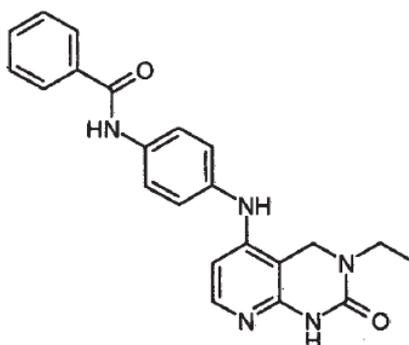
El supercántigo intermedio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 19 utilizando etilamina. LC-MS (M+H = 212, obsd. = 212). RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 1.08 (t, 3H); 3.34-3.40 (m, 2H); 4.50 (s, 2H); 7.03 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 9.91 (s, 1H).



IC₅₀ (AK) "+++"

N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (34)

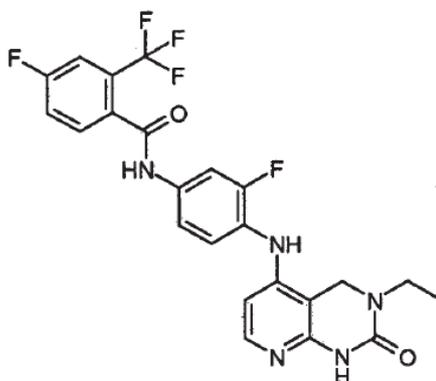
- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 33 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 474, obsd. = 474).



IC₅₀ (AK) "++"

N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (35)

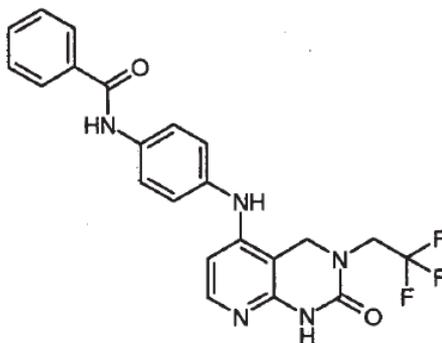
- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 33 y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 388, obsd. = 388).



IC₅₀ (AK) "+++"

N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (36)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 28 utilizando el compuesto 33 y N-(4-amino-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida. LC-MS (M+H = 492, obsd. = 492).

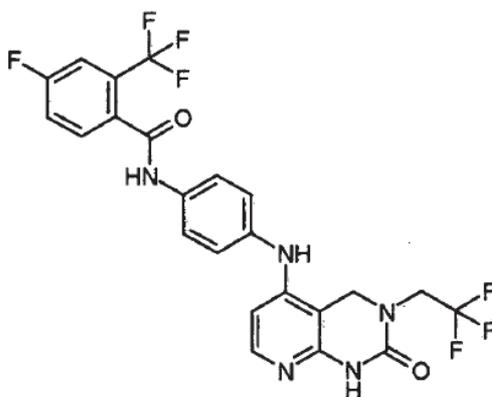


IC₅₀ (AK) “++”

N-(4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (37)

10 El supercántigo intermedio se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 19 utilizando 2,2,2-trifluoro-etilamina.

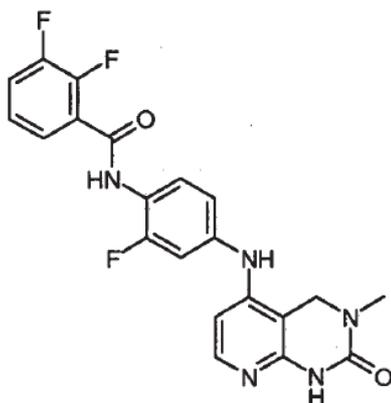
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el producto intermedio anterior y N-(4-aminofenil)benzamida. LC-MS (M+H = 442, obsd. = 442).



IC₅₀ (AK) “++”

15 4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (38)

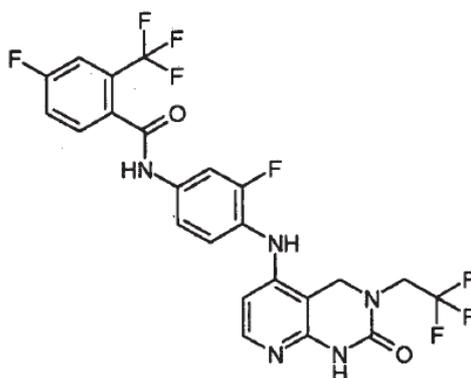
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el supercántigo intermedio del Ejemplo 37 y N-(4-amino-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida. LC-MS (M+H = 528, obsd. = 528).



IC₅₀ (AK) "++"

2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (39)

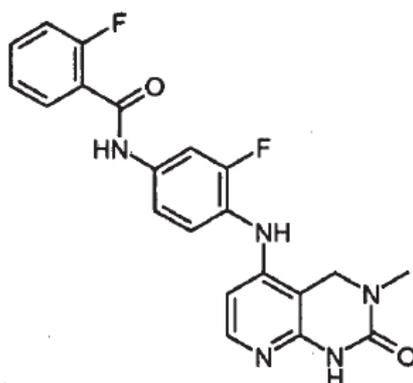
- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-amino-2-fluoro-fenil)-2,3-d]-fluoro--benzamida. LC-MS (M+H = 428, obsd. = 428).



IC₅₀ (AK) "+++"

4-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (40)

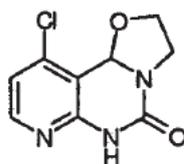
- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 28 utilizando el supercántigo intermedio del Ejemplo 37 y N-(4-amino-3-fluorofenil)-5-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida. LC-MS (M+H = 546, obsd. = 546). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 4.19-4.22 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.22 (d, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.78-7.85 (m, 5H); 8.85 (s, 1H), 10.5 (s, 1H); 10.94 (s, 1H).



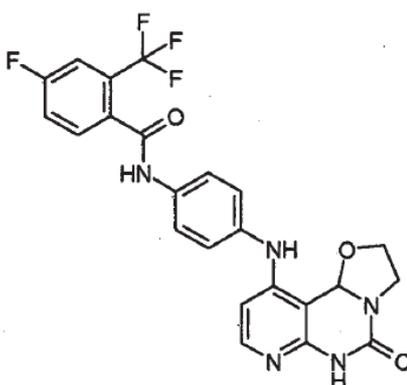
IC₅₀ (AK) “++”

2-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida (41)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 20 utilizando el compuesto 19 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-benzamida. LC-MS (M+H = 410, obsd. = 410).



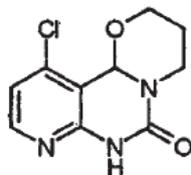
10 10-cloro-6,10b-dihidro-2H-oxazolo[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-5(3H)-ona (42) El (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (2.0 g, 7.79 mmol), 2-aminoetanol (0.57 g, 9.35 mmol) y AcOH (0.47 g; 7.79 mmol) se suspendieron en tolueno (20 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en hexanos/éter (5/1, v/v). El producto precipitado resultante se filtró, se suspendió en NMP (3 mL) en un tubo con sello de 20 ml y se calentó durante 30 minutos a 150 °C. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 42 (270 mg, rendimiento del 10%) como un sólido. LC-MS (M+H = 226, obsd. = 226).



15 IC₅₀ (AK) “+”

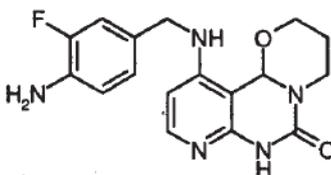
4-fluoro-N-(4-(5-oxo-3,5,6,10b-tetrahidro-2H-oxazolo[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-10-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (43)

20 El compuesto 42 (16 mg, 0.07 mmol), N-(4-aminofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (22 mg, 0.07 mmol) y HCl 4.0M en dioxano (18 µl, 0.07 mmol) se suspendieron en un tubo sellado y se colocaron en un horno de microondas a 140 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 43. LC-MS (M+H = 488, obsd. = 488).



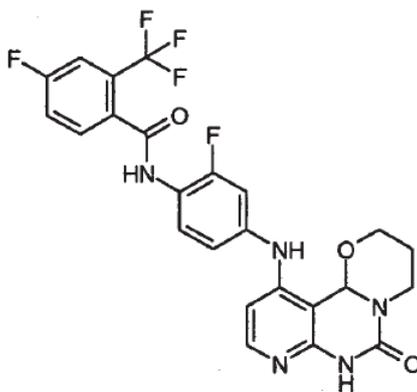
11-cloro-3,4,7,11b-tetrahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-6(2H)-ona (44)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 42 utilizando 3-aminopropan-1-ol. LC-MS (M+H = 240, obsd. = 240). RMN ¹H: (DMSO-D6) δ 1.45-1.51 (m, 1H); 1.80-1.83 (m, 1H); 3.21-3.27 (m, 1H); 4.02-4.07 (m, 2H); 4.35-4.10 (m, 1H); 6.01 (s, 1H); 7.16 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 10.65 (s, 1H).



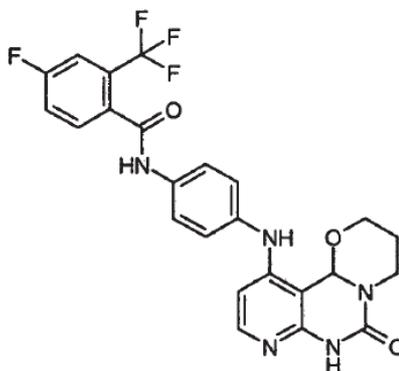
11-(4-amino-3-fluorobencilamino)-3,4,7,11b-tetrahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-6(2H)-ona (45)

10 El compuesto 44 (300 mg; 1.25 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)-2-fluoroanilina (442 mg; 2.50 mmol) y DIEA (1.1 mL; 6.26 mmol) se suspendieron en NMP (6 mL) y se agitaron a 120 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H₂O. El producto precipitado resultante se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto 45 (230 mg, rendimiento del 53%) como un sólido. LC-MS (M+H = 344, obsd. = 344).



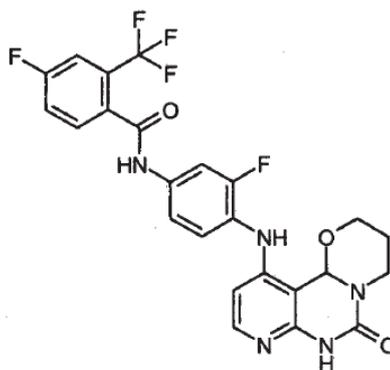
15 4-fluoro-N-(2-fluoro-4-(6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (46)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45 utilizando el compuesto 44 y N-(4-amino-2-fluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida. LC-MS (M+H = 520, obsd. = 520).



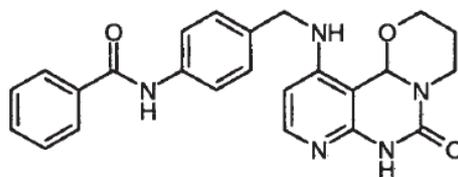
4-fluoro-N-(4-(6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (47)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 44 y N-(4-amino-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 502, obsd. = 502).



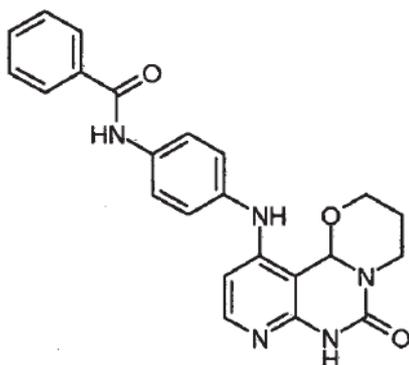
4-fluoro-N-(3-fluoro-4-(6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (48)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 2 utilizando el compuesto 44 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 520, obsd. = 520).



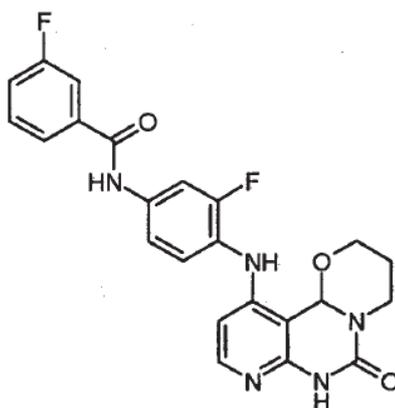
N-(4-((6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)metil)fenil)benzamida (49)

15 El compuesto 44 (50 mg; 0.21 mmol), clorhidrato de N-[4-(aminometil)fenil]benzamida (110 mg; 0.42 mmol) y DIEA (112 µl; 0.63 mmol) se suspendieron en NMP (1 mL) y se agitaron durante toda la noche a 110 °C. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 49 (13 mg, rendimiento del 15%) como un sólido. LC-MS (M+H = 430, obsd. = 430).



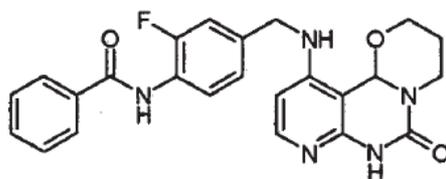
N-(4-(6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)fenil)benzamida (50)

- 5 El compuesto 44 (40 mg; 0.17 mmol), N-(4-aminofenil)benzamida (39 mg; 0.18 mmol) y HCl 4.0M en dioxano (51 μ l; 0.17 mol) se suspendieron en NMP (1 mL) y se colocaron en un horno de microondas a 120 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 50 (9 mg, rendimiento del 13%) como un sólido. LC-MS (M+H = 416, obsd. = 416).



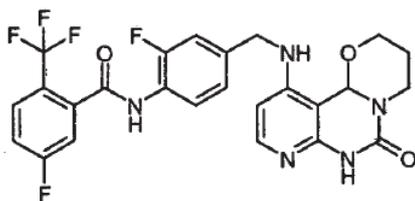
3-fluoro-N-(3-fluoro-4-(6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)fenil)benzamida (51)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 50 utilizando el compuesto 44 y N-(4-amino-3-fluorofenil)-3-fluorobenzamida. LC-MS (M+H = 452, obsd. = 452).



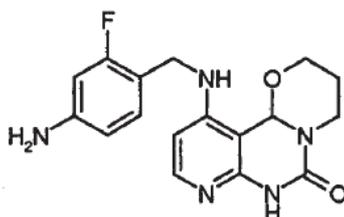
- 15 N-(2-fluoro-4-((6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)metil)fenil)benzamida (52)

El ácido benzoico (35 mg; 0.17 mmol), Bop-Cl (39 mg; 0.16 mmol), DIEA (0.04 mL; 0.25 mmol) y el compuesto 45 (55 mg, 0.26 mmol) se suspendieron en DMF (2 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 52 (7 mg, rendimiento del 10%) como un sólido. LC-MS (M+H = 448, obsd. = 448).



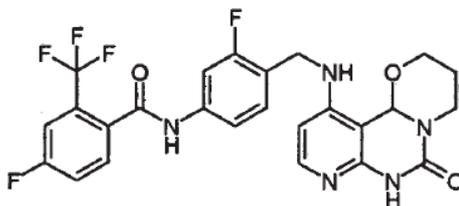
5-fluoro-N-(2-fluoro-4-((6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (53)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 52 utilizando el compuesto 45 y ácido 5-fluoro-2-trifluorometil-benzoico. LC-MS (M+H = 534, obsd. = 534).



11-(4-amino-2-fluorobencilamino)-3,4,7,11b-tetrahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-6(2H)-ona (54)

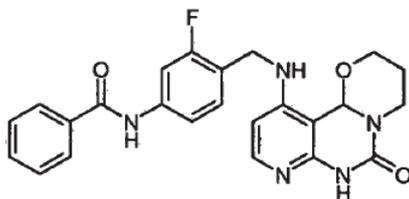
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 45 utilizando el compuesto 44 y clorhidrato de 4-(aminometil)-3-fluoroanilina. LC-MS (M+H = 344, obsd. = 344).



10

4-fluoro-N-(3-fluoro-4-((6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)metil)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (55)

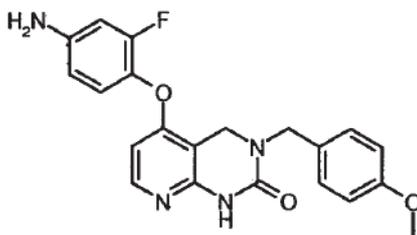
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 52 utilizando el compuesto 54 y ácido 4-fluoro-2-trifluorometil-benzoico. LC-MS (M+H = 534, obsd. = 534).



15

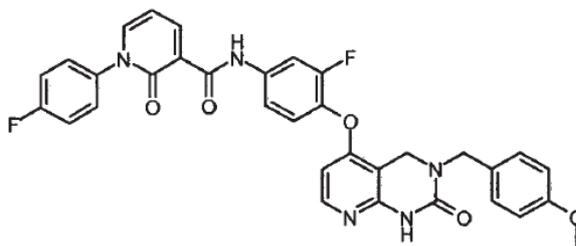
N-(3-fluoro-4-((6-oxo-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-[1,3]oxazino[3,2-c]pirido[3,2-e]pirimidin-11-ilamino)metil)fenil)-benzamida (56)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 52 utilizando el compuesto 54 y ácido benzoico. LC-MS (M+H = 448, obsd. = 448).



5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (57)

El compuesto del título se sintetizó con 1,4-amino-2-fluoro-fenol, Cs_2CO_3 en DMF. El compuesto se purificó por vía de la precipitación de H_2O , filtración y secado bajo vacío. LC-MS (M+H = 395, obsd. = 395).

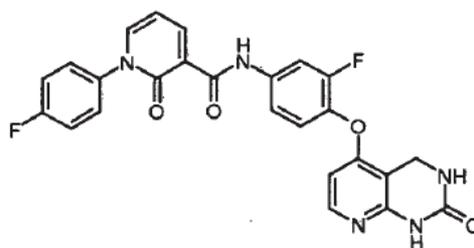


5

N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (58)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 52 utilizando el compuesto 57 y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 610, obsd. = 610).

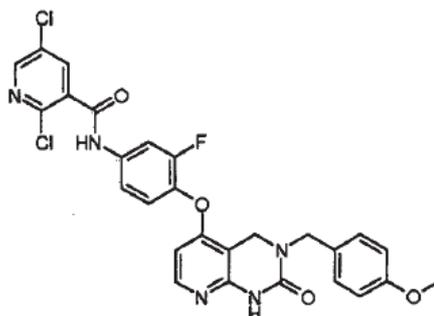
10



IC_{50} (RON) “+++”.

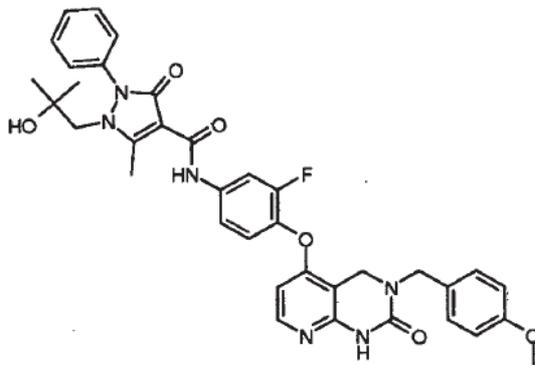
N-(3-fluoro-4-[[2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (59)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 58 con purificación mediante la HPLC. LC-MS (M+H = 490, obsd. = 490).



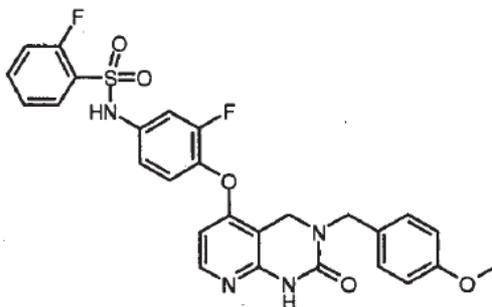
2,5-dicloro-N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)nicotinamida (60)

5 El compuesto 57 (50 mg, 0.13 mmol) y cloruro de 2,5-dicloropiridin-3-carbonilo (29 mg, 0.14 mmol) se suspendieron en piridina (1 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC. LC-MS (M+H = 568, obsd. = 568).



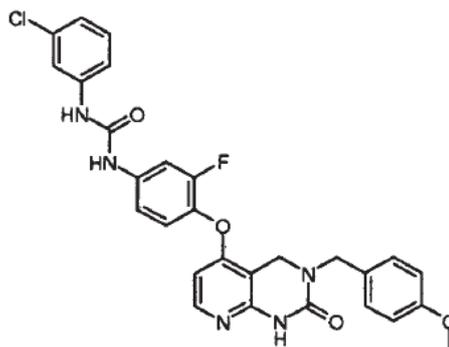
N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (61)

10 El ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg; 0.14 mmol), Bop-Cl (48 mg; 0.19 mmol) y DIEA (0.06 mL; 0.38 mmol) se disolvieron en dioxano (3 mL) y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. El compuesto 57 (50 mg; 0.13 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por vía de la cromatografía en gel de sílice. LC-MS (M+H = 667, obsd. = 667).



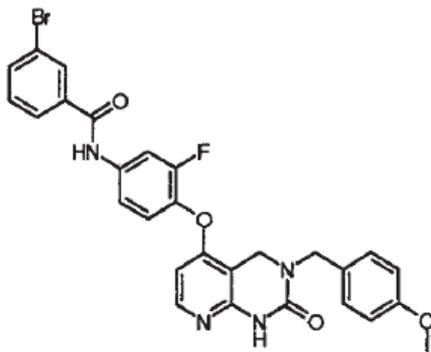
15 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)-bencensulfonamida (62)

El compuesto 57 (45 mg, 0.11 mmol) y cloruro de 2-fluorobencensulfonilo (24 mg, 0.12 mmol) se suspendieron en piridina (1 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC. LC-MS (M+H = 553, obsd. = 553).



N-(3-clorofenil)-N'-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)urea (63)

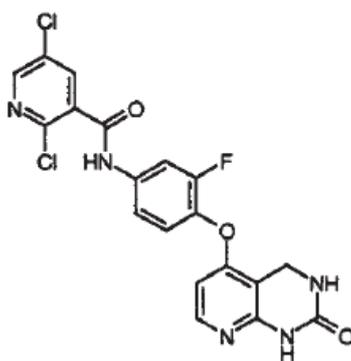
El compuesto 57 (20 mg, 0.05 mmol), DIEA (30 μ L, 0.15 mmol) e isocianato de 3-clorofenilo (9.4 mg, 0.06 mmol) se suspendieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC. LC-MS (M+H = 548, obsd. = 548).



5

3-bromo-N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)benzamida (64)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 61 utilizando el compuesto 57 y ácido 3-bromo-benzoico. LC-MS (M+H = 578, obsd. = 578).



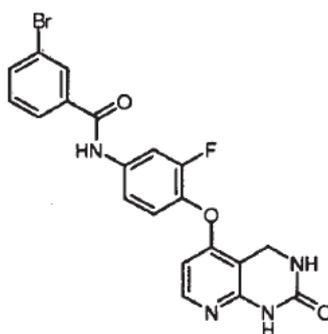
10

IC₅₀ (AK) “++”

IC₅₀ (RON) “++”

2,5-dicloro-N-(3-fluoro-4-([2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)-nicotinamida (65)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 60. LC-MS (M+H = 449, obsd. = 449).



15

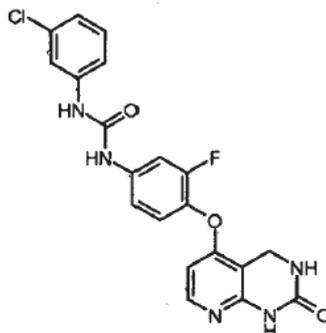
IC₅₀ (AK) “++”

IC₅₀ (RON) “++”

3-bromo-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}-benzamida (66)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 64. LC-MS (M+H = 458, obsd. = 458).

5

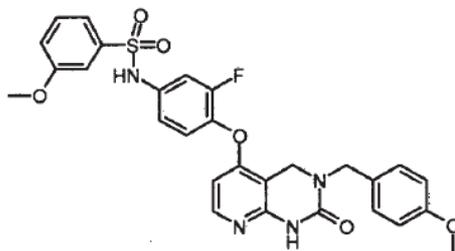


IC₅₀ (AK) “++”

IC₅₀ (RON) “++”

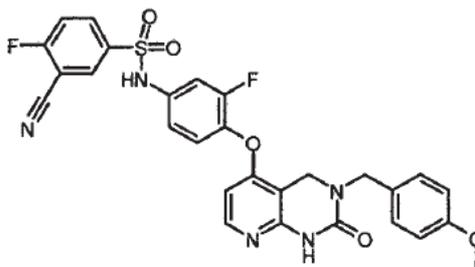
N-(3-clorofenil)-N'-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}urea (67)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 63. LC-MS (M+H = 428, obsd. = 428).



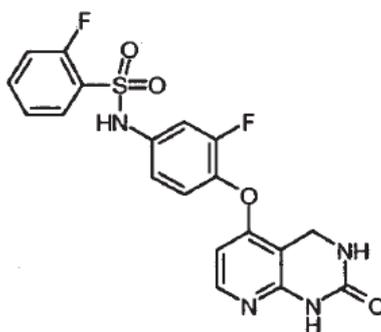
N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)-3-metoxibencensulfonamida (68)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-metoxibencensulfonilo. LC-MS (M+H = 565, obsd. = 565).



3-ciano-4-fluoro-N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)bencensulfonamida (69)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-ciano-4-fluoro-bencensulfonilo LC-MS (M+H = 578, obsd. = 578).

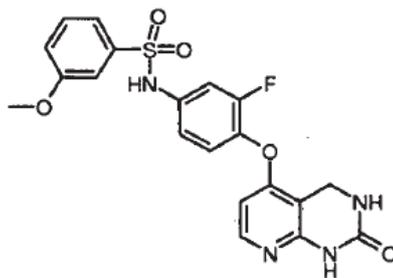


IC₅₀ (AK) "+"

IC₅₀ (RON) "+"

5 2-fluoro-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}bencensulfonamida (70)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 62. LC-MS (M+H = 433, obsd. = 433).



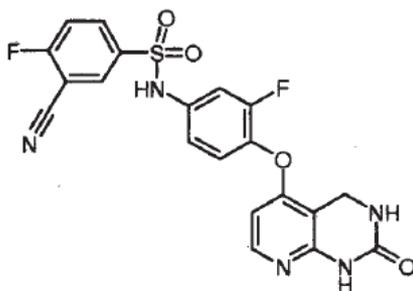
IC₅₀ (AK) "+"

IC₅₀ (RON) "+"

10

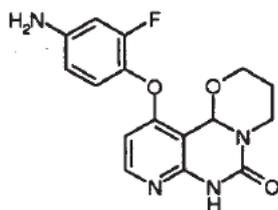
N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}-3-metoxibencensulfonamida (71)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 68. LC-MS (M+H = 445, obsd. = 445).



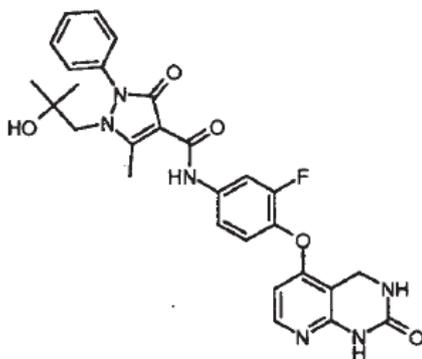
15 3-ciano-4-fluoro-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}-bencensulfonamida (72)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 69. LC-MS (M+H = 458, obsd. = 458).



11-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3,4,7,11b-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirimido[6,1-b][1,3]oxazin-6-ona (73)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 44 y 4-amino-2-fluoro-fenol. LC-MS (M+H = 331, obsd. = 331).

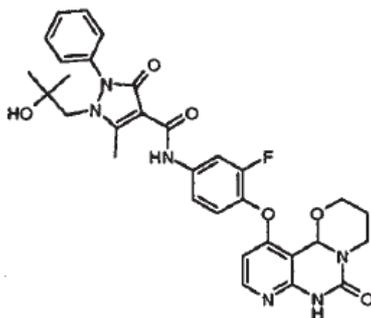


5

IC₅₀ (RON) "+"

N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (74)

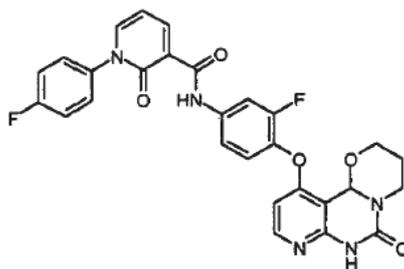
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 61. LC-MS (M+H = 547, obsd. = 547).



IC₅₀ (RON) "+"

N-(3-fluoro-4-[(6-oxo-3,4,7,11b-tetrahidropirido[2',3':4,5]pirimido[6,1-b][1,3]oxazin-11-il)oxi]fenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxamida (75)

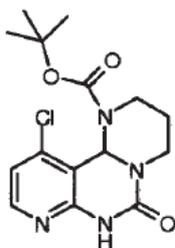
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 61 utilizando el compuesto 73 y ácido 1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carboxílico. LC-MS (M+H = 603, obsd. = 603).



IC₅₀ (RON) “++”

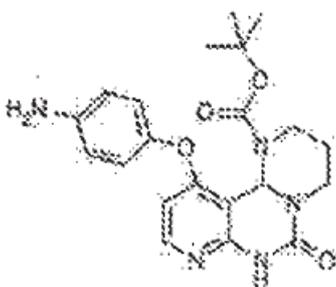
5 N-{3-fluoro-4-[(6-oxo-3,4,7,11b-tetrahydro-2H,6H-pirido[2',3':4,5]pirimido[6,1-b][1,3]oxazin-11-il)oxi]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (76)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 61 utilizando el compuesto 73 y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 546, obsd. = 546).



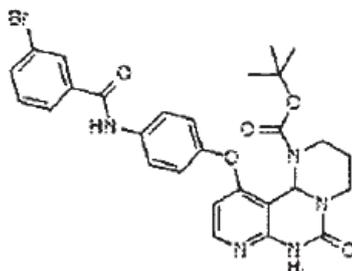
10 11-cloro-6-oxo-3,4,7,11b-tetrahydro-2H-pirido[3,2-e]pirimido[1,2-c]pirimidin-1(6H)-carboxilato de terc-butilo (77)

El (4-cloro-3-formilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1.2 g, 4.67 mmol), (3-amino propil)carbamato de terc-butilo (855 mg, 4.91 mmol) y AcOH (0.28 g, 4.67 mmol) se suspendieron en tolueno (50 mL) y se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El producto intermedio crudo se disolvió en NMP (8 mL) en un tubo sellado de 40 mL y se agitó durante 30 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió y el producto precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH y se secó bajo vacío. LC-MS (M+H = 339, obsd. = 339).



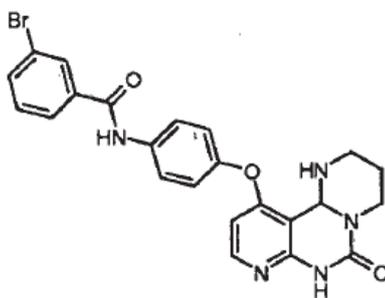
11-(4-aminofenoxi)-6-oxo-3,4,7,11b-tetrahydro-2H-pirido[3,2-e]pirimido[1,2-c]pirimidin-1(6H)-carboxilato de terc-butilo (78)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 77 y 4-aminofenol. LC-MS (M+H = 412, obsd. = 412).



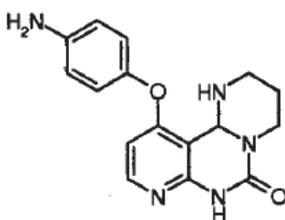
11-(4-[(3-bromobenzoyl)amino]fenoxi)-6-oxo-3,4,7,11b-tetrahydro-2H-pirido[3,2-e]pirimido[1,2-c]pirimidin-1(6H)-carboxilato de terc-butilo (79)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 78 y cloruro de 3-bromo-benzoilo. LC-MS (M+H = 595, obsd. = 595).



3-bromo-N-(4-[(6-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[3,2-e]pirimido[1,2-c]pirimidin-11-il)oxi]fenil)benzamida (80)

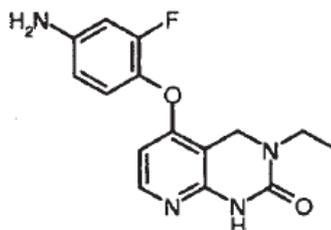
El compuesto del título se sintetizó por medio de la desprotección del compuesto 79 por HCl en MeOH. LC-MS (M+H = 495, obsd. = 495).



10

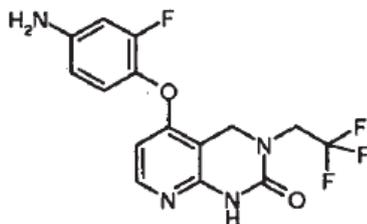
11-(4-aminofenoxi)-1,2,3,4,7,11b-hexahidro-6H-pirido[3,2-e]pirimido[1,2-c]pirimidin-6-ona (81)

El compuesto del título se sintetizó por medio de la desprotección del compuesto 78 por HCl en MeOH. LC-MS (M+H = 312, obsd. = 312).



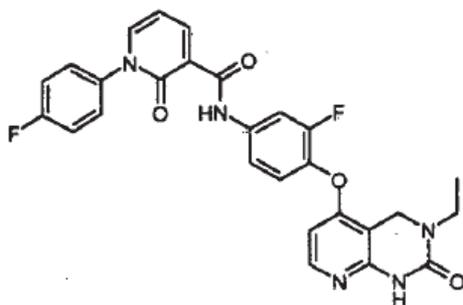
15 5-(4-amino-2-fluorofenoxi)-3-etil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (82)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-amino-2-fluoro-fenol. LC-MS (M+H = 303, obsd. = 303).



5-(4-amino-2-fluorofenoxy)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (83)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el supercántigo del Ejemplo 37 y 4-amino-2-fluoro-fenol. LC-MS (M+H = 357, obsd. = 357).



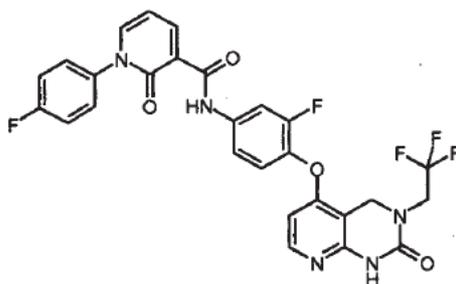
5

IC₅₀ (RON)

“+++”

N-{4-[(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (84)

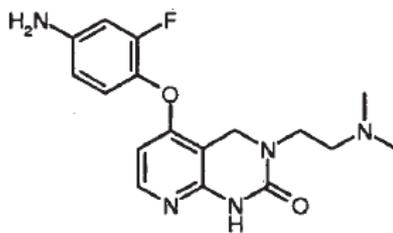
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 518, obsd. = 518).

IC₅₀ (RON)

“++”

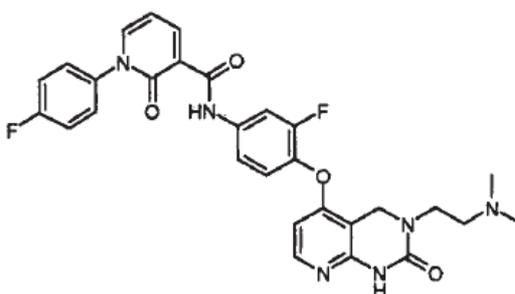
15 N-(3-fluoro-4-[[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (85)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando supercántigo del Ejemplo 37 y (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 572, obsd. = 572).



5-(4-amino-2-fluorofenoxy)-3-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (86)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 10 y 4-amino-2-fluoro-fenol. LC-MS (M+H = 346, obsd. = 346).

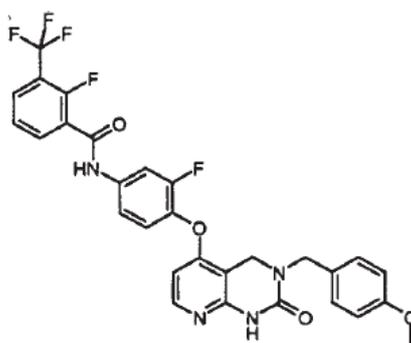


5

N-[4-((3-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (87)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 61 utilizando el compuesto 86 y ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico. LC-MS (M+H = 561, obsd. = 561).

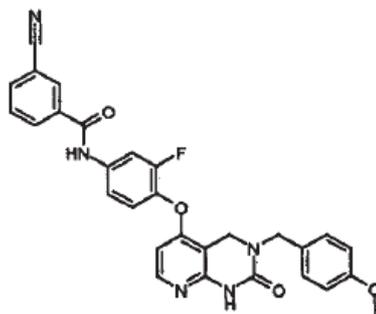
10



2-fluoro-N-(3-fluoro-4-((3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (88)

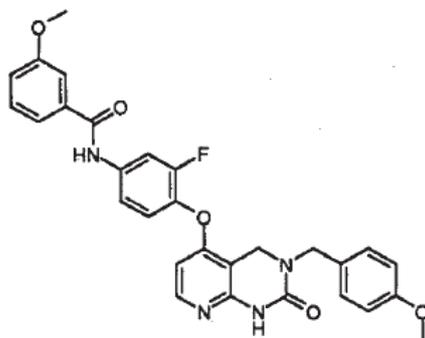
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 2-fluoro-3-trifluorometil-benzoilo. LC-MS (M+H = 585, obsd. = 585).

15



3-ciano-N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)benzamida (89)

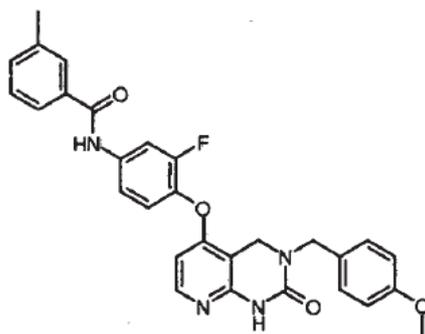
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-ciano-benzoilo. LC-MS (M+H = 524, obsd. = 524).



5

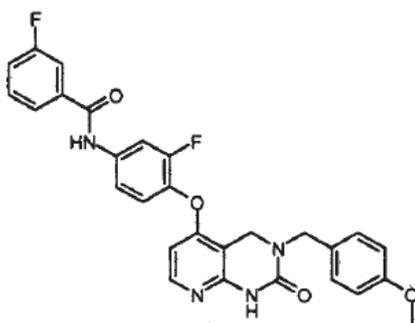
N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)-3-metoxibenzamida (90)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-metoxi-benzoilo. LC-MS (M+H = 529, obsd. = 529).



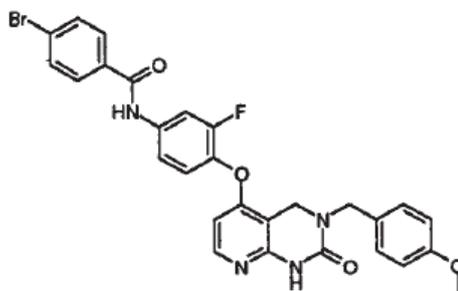
10 N-(3-fluoro-4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi)fenil)-3-metilbenzamida (91)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-metil-benzoilo. LC-MS (M+H = 513, obsd. = 513).



3-fluoro-N-(3-fluoro-4-{[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)benzamida (92)

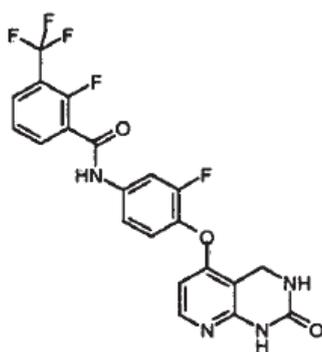
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 3-fluoro-benzoilo. LC-MS (M+H = 517, obsd. = 517).



5

4-bromo-N-(3-fluoro-4-{[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)benzamida (93)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 60 utilizando el compuesto 57 y cloruro de 4-bromo-benzoilo. LC-MS (M+H = 578, obsd. = 578).

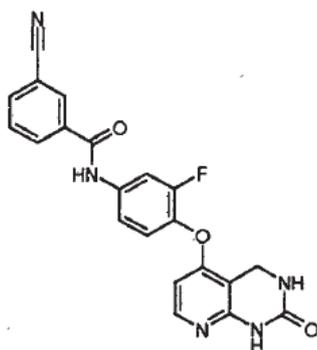


10

IC₅₀ (RON) “++”

2-fluoro-N-{3-fluoro-4[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi}fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (94)

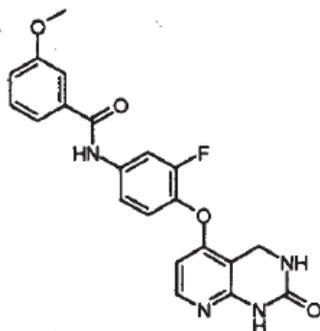
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 88. LC-MS (M+H = 465, obsd. = 465).



IC₅₀ (RON) “++”

3-ciano-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}benzamida (95)

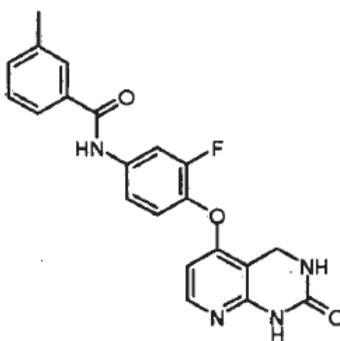
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 89. LC-MS (M+H = 404, obsd. = 404).



IC₅₀ (RON) “++”

N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}-3-metoxibenzamida (96)

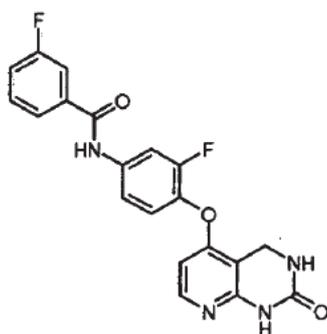
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 90. LC-MS (M+H = 409, obsd. = 409).



IC₅₀ (RON) “++”

N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil}-3-metilbenzamida (97)

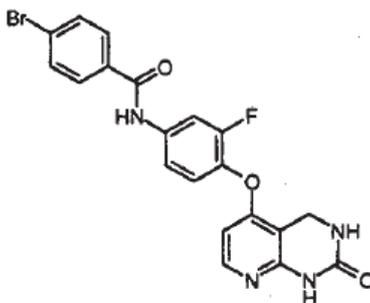
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 91. LC-MS (M+H = 393, obsd. = 393).



IC₅₀ (RON) “++”

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)benzamida (98)

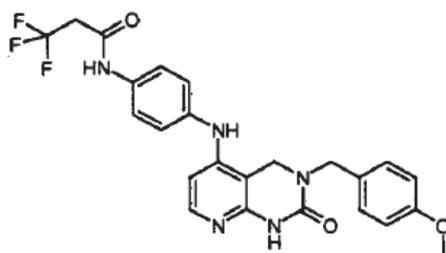
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 92. LC-MS (M+H = 397, obsd. = 397).



IC₅₀ (RON) “+++”

4-bromo-N-(3-fluoro-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi)fenil)benzamida (99)

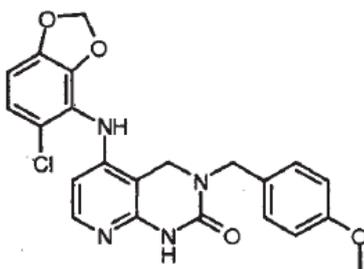
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 93. LC-MS (M+H = 458, obsd. = 458).



IC₅₀ (AK) “+”

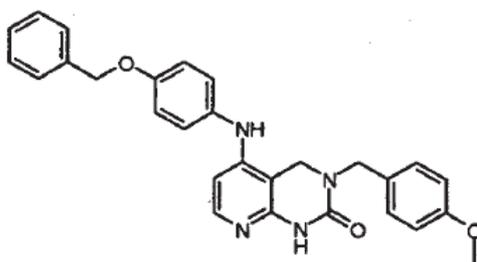
3,3,3-trifluoro-N-(4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino)fenil)propanamida (100)

15 El compuesto 1 (52 mg, 0.17 mmol), N-(4-aminofenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (44 mg, 0.17 mmol) y HCl (43 µl, 4.0M en dioxano, 0.17 mmol) se suspendieron en NMP (1 mL) y se agitaron en un horno de microondas a 150 °C durante 100 minutos. El producto crudo se purificó directamente por vía de HPLC para proporcionar el compuesto 100 (rendimiento del 39%). LC-MS (M+H = 486, obsd. = 486).



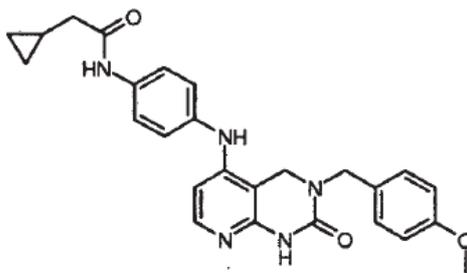
5-[(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)amino]-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (101)

5 El compuesto 1 (69 mg, 0.23 mmol), 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-amina (47 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.01 mmol), X-Phos (11 mg, 0.02 mmol) y NaOtBu (65 mg, 0.68 mmol) se suspendieron en dioxano anhidro (2 mL) y se agitaron en un horno de microondas a 120 °C durante 150 minutos. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 101 (rendimiento del 35%). LC-MS (M+H = 439, obsd. = 439).



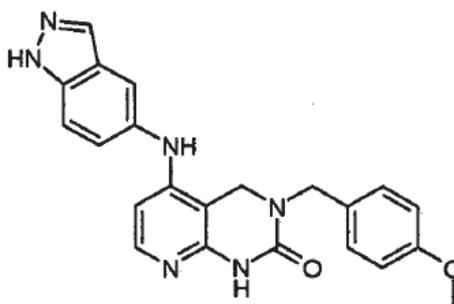
5-[[4-(benciloxi)fenil]amino]-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (102)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y 4-benciloxi-fenilamina. LC-MS (M+H = 467, obsd. = 467)



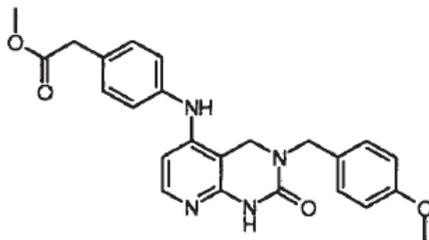
2-ciclopropil-N-(4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)acetamida (103)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y N-(4-amino-fenil)-2-ciclopropil-acetamida. LC-MS (M+H = 458, obsd. = 458).



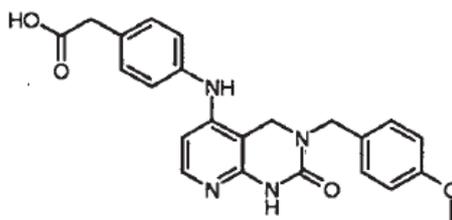
5-(1H-indazol-5-ilamino)-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (104)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y 1H-indazol-5-ilamina. LC-MS (M+H = 401, obsd. = 401)



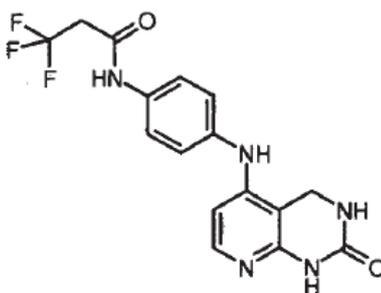
5 (4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino)fenil)acetato de metilo (105)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y éster metílico del ácido (4-amino-fenil)-acético. LC-MS (M+H = 433, obsd. = 433).



ácido 4-([3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-il]amino)fenil)acético (106)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y ácido (4-amino-fenil)-acético. LC-MS (M+H = 419, obsd. = 419).

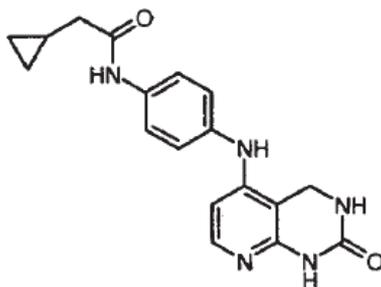


IC₅₀ (AK)

“+”

3,3,3-trifluoro-N-(4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino)fenil)propanamida (107)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 100. LC-MS (M+H = 366, obsd. = 366).

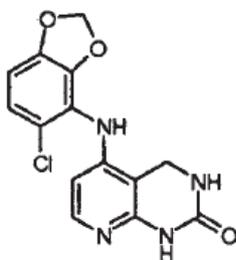


IC₅₀ (AK)

“++”

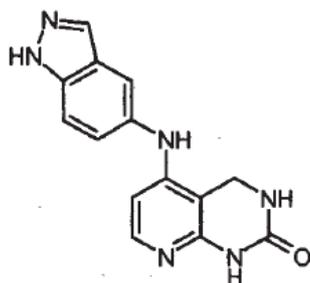
2-ciclopropil-N-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}acetamida (108)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 103. LC-MS (M+H = 338, obsd. = 338).



5-[(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)amino]-3,4-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (109)

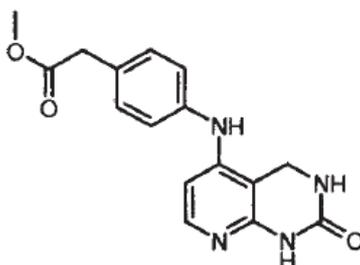
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 101. LC-MS (M+H = 319, obsd. = 319).



10

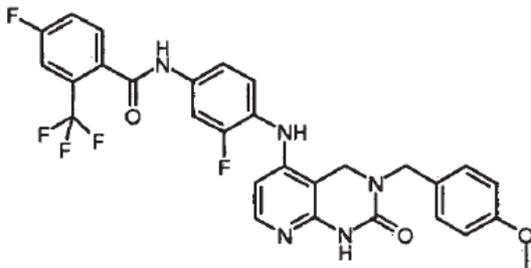
5-(1H-indazol-5-ilamino)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (110)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 104. LC-MS (M+H = 281, obsd. = 281).



{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}acetato de metilo (111)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 105. LC-MS (M+H = 313, obsd. = 313).

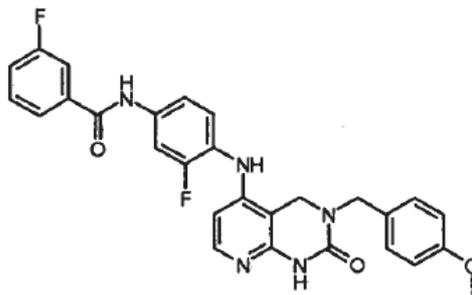


5 IC_{50} (AK) “++”

4-fluoro-N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)-2-(trifluorometil)benzamida (112)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-fluoro-2-trifluorometil-benzamida. LC-MS (M+H = 584, obsd. = 584).

10

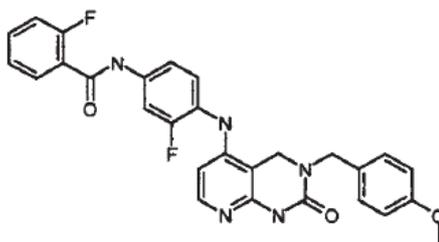


IC_{50} (AK) “+”

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)benzamida (113)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-3-fluoro-benzamida. LC-MS (M+H = 516, obsd. = 516).

15

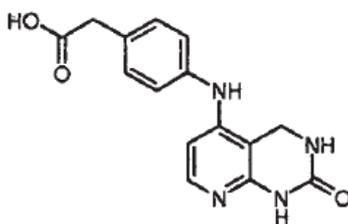


IC_{50} (AK) “+”

2-fluoro-N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)benzamida (114)

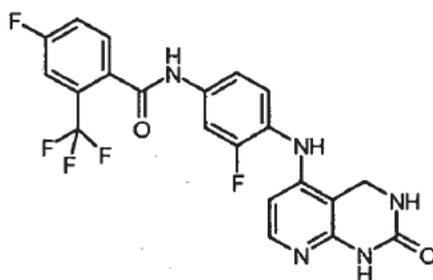
20

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando el compuesto 1 y N-(4-amino-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-benzamida. LC-MS (M+H = 516, obsd. = 516).



ácido {4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}acético (115)

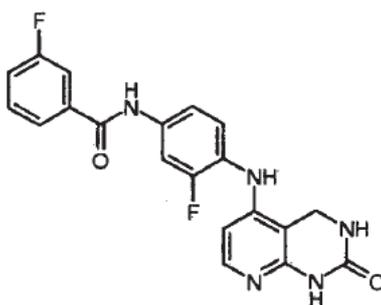
- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 106. LC-MS (M+H = 299, obsd. = 299).



IC₅₀ (AK) “+++”

4-fluoro-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}-2-(trifluorometil)benzamida (116)

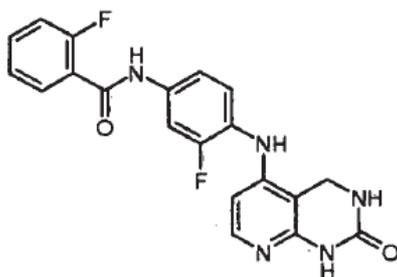
- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 112. LC-MS (M+H = 464, obsd. = 464).



IC₅₀ (AK) “++”

3-fluoro-N-{3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}benzamida (117)

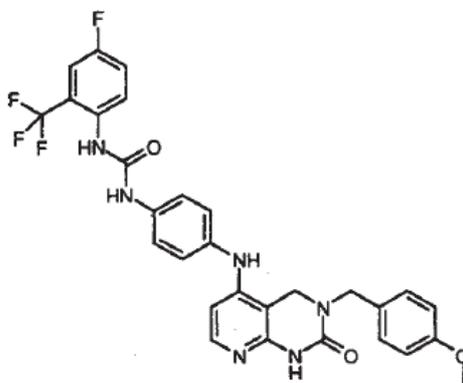
- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 113. LC-MS (M+H = 396, obsd. = 396).



IC₅₀ (AK) “++”

2-fluoro-N-(3-fluoro-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-yl)amino)fenil)benzamida (118)

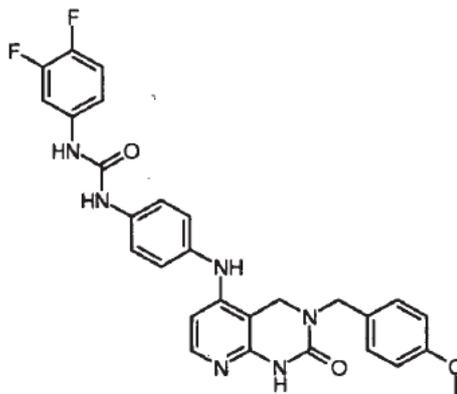
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 114. LC-MS (M+H = 396, obsd. = 396).



IC₅₀ (AK) “+”

N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-N'-(4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-yl]amino]fenil)urea (119)

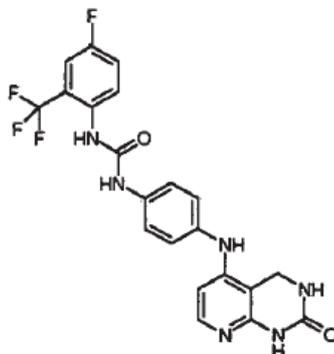
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando 5-[(Z)-4-amino-1-et-(E)-iliden-penta-2,4-dienilamino]-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona y 4-fluoro-1-isocianato-2-trifluorometil-benceno. LC-MS (M+H = 581, obsd. = 581).



IC₅₀ (AK) “+”

15 N-(3,4-difluorofenil)-N'-(4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-yl]amino]fenil)urea (120)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando 5-[(Z)-4-amino-1-et-(E)-iliden-penta-2,4-dienilamino]-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona y 1,2-difluoro-4-isocianato-benceno. LC-MS (M+H = 531, obsd. = 531).

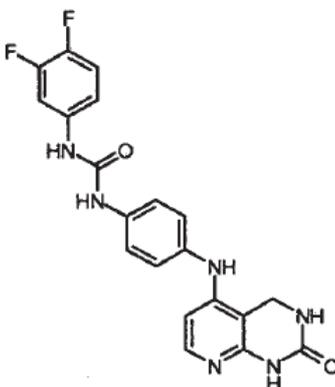


5

IC₅₀ (AK) “++”

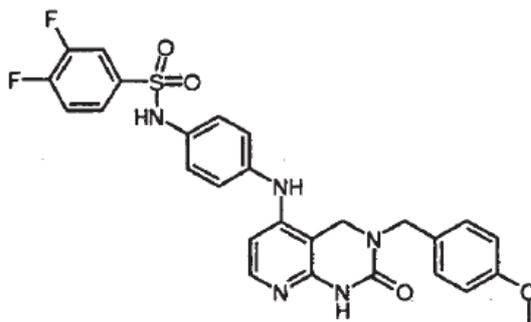
N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-N'-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}urea (121)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 119. LC-MS (M+H = 461, obsd. = 461).



10 N-(3,4-difluorofenil)-N'-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}urea (122)

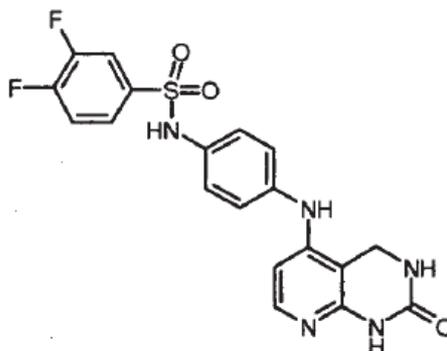
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 120. LC-MS (M+H = 411, obsd. = 411)



15

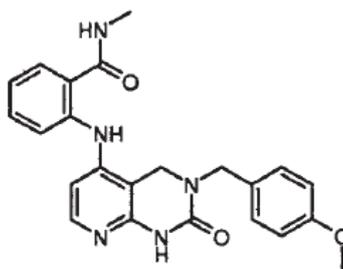
3,4-difluoro-N-(4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)-bencensulfonamida (123)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando 5-[(Z)-4-amino-1-et-(E)-iliden-penta-2,4-dienilamino]-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona y cloruro de 3,4-difluoro-bencensulfonilo. LC-MS (M+H = 552, obsd. = 552).



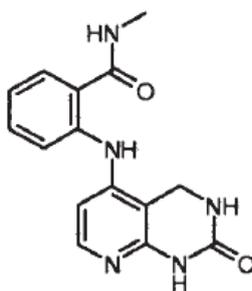
5 3,4-difluoro-N-{4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil}bencensulfonamida (124)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 123. LC-MS (M+H = 432, obsd. = 432)



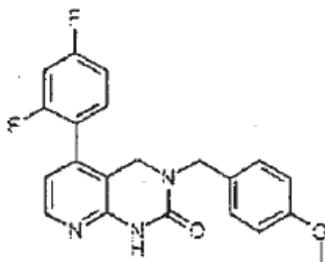
2-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]-N-metilbenzamida (125)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 101 utilizando el compuesto 1 y 2-amino-N-metil-benzamida. LC-MS (M+H = 418, obsd. = 418).



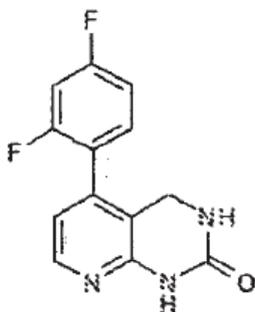
N-metil-2-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]benzamida (126)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 125. LC-MS (M+H = 298, obsd. = 298).



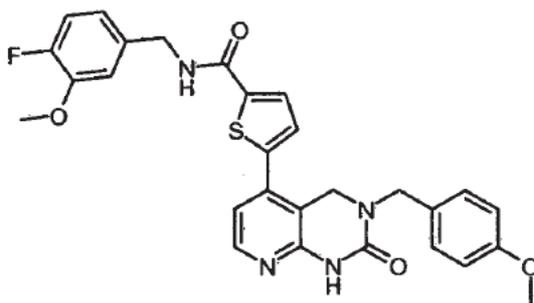
5-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (127)

5 El compuesto 1 (65 mg, 0.21 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (101 mg, 0.64 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.02 mmol), S-Phos (18 mg, 0.04 mmol) y K₂CO₃ (88 mg; 0.64 mmol) se suspendieron en dioxano (2 mL) y se agitaron durante toda la noche a 100°C. El producto crudo se purificó directamente por vía de la HPLC para proporcionar el compuesto 127 (rendimiento del 7%). LC-MS (M+H = 382, obsd. = 382).



5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (128)

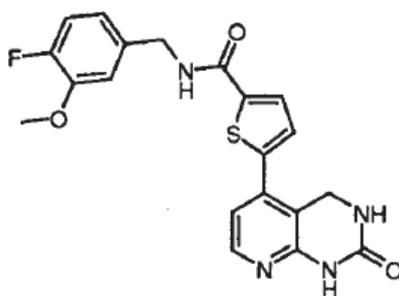
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 127. LC-MS (M+H = 262, obsd. = 262).



IC₅₀ (AK) “++”

N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-5-[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]tiofen-2-carboxamida (129)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 127 utilizando el compuesto 1. LC-MS (M+H = 533, obsd. = 533).

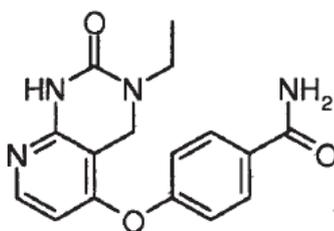


IC₅₀ (AK)

“++”

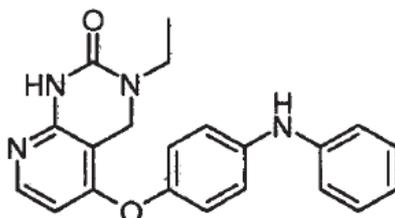
N-(4-fluoro-3-metoxibencil)-5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-carboxamida (130)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3 utilizando el compuesto 129. LC-MS (M+H = 413, obsd. = 413).



4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-benzamida (131)

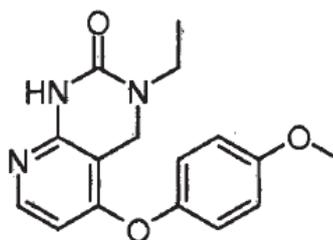
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-hidroxi-benzamida. LC-MS (M+1 = 313, obsd. = 313).



10

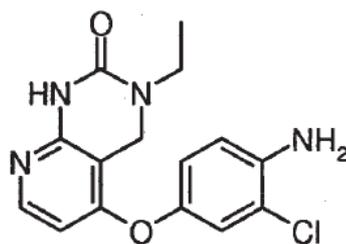
3-Etil-5-(4-fenilamino-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (132)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-fenilamino-fenol. LC-MS (M+1 = 361, obsd. = 361).



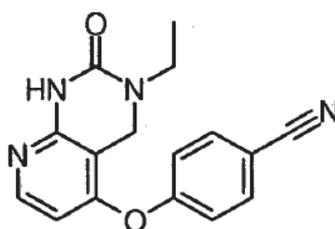
15 3-Etil-5-(4-metoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (133)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-metoxi-fenol. LC-MS (M+1 = 300, obsd. = 300).



5-(4-Amino-3-cloro-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (134)

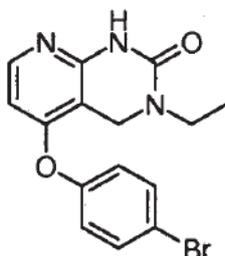
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-amino-3-cloro-fenol. LC-MS (M+1 = 319, obsd. = 319).



5

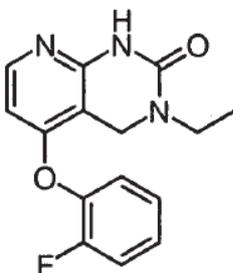
4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-benzonitrilo (135)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-hidroxi-benzonitrilo. LC-MS (M+1 = 295, obsd. = 295).



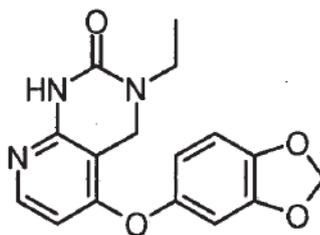
10 5-(4-Bromo-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (136)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-bromofenol. LC-MS (M+1 = 348, obsd = 348).



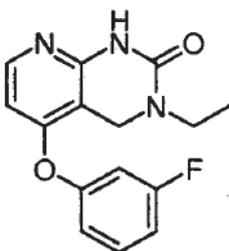
3-Etil-5-(2-fluoro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (137)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 2-fluorofenol. LC-MS (M+1 = 288, obsd. = 288).



5-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (138)

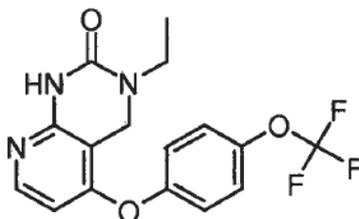
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y benzo[1,3]dioxol-5-ol. LC-MS ($M+1 = 314$, obsd. = 314).



5

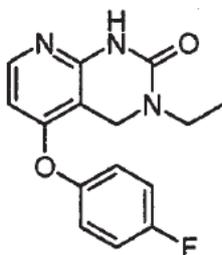
3-Etil-5-(3-fluoro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (139)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-fluorofenol. LC-MS ($M+1 = 288$, obsd. = 288).



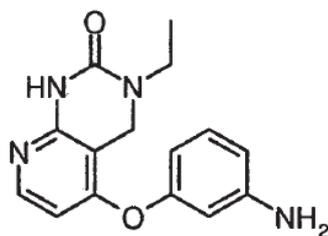
10 3-Etil-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (140)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-trifluorometoxi-fenol. LC-MS ($M+1 = 354$, obsd. = 354).



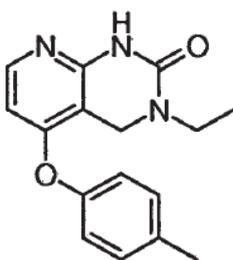
3-Etil-5-(4-fluoro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (141)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-fluorofenol. LC-MS ($M+1 = 288$, obsd. = 288).



5-(3-Amino-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (142)

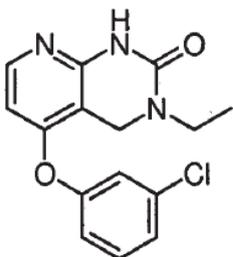
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-aminofeno. LC-MS ($M+1 = 285$, obsd. = 285).



5

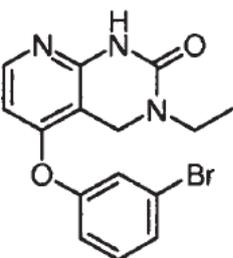
3-Etil-5-p-toliloxi-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (143)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 4-metilfenol. LC-MS ($M+1 = 284$, obsd. = 284).



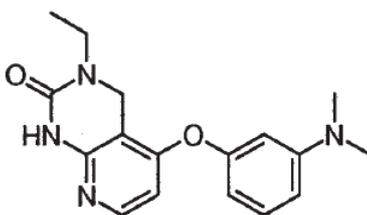
10 5-(3-Cloro-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (144)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-clorofenol. LC-MS ($M+1 = 304$, obsd. = 304).



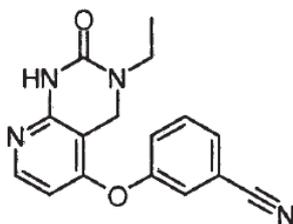
5-(3-Bromo-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (145)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-bromofenol. LC-MS ($M+1 = 348$, obsd. = 348).



5-(3-Dimetilamino-fenoxi)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (146)

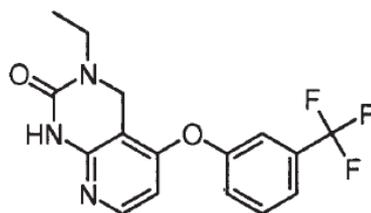
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-dimetilaminofenol. LC-MS (M+1 = 313, obsd. = 313).



5

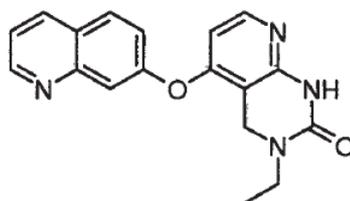
3-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-benzonitrilo (147)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-hidroxi-benzonitrilo. LC-MS (M+1 = 295, obsd. = 295).



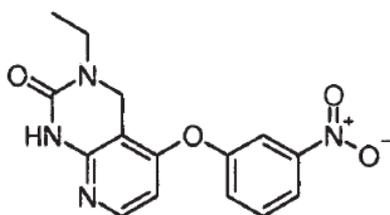
10 3-Etil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (148)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-trifluorometoxi-fenol. LC-MS (M+1 = 354, obsd. = 354).



3-Etil-5-(quinolin-7-iloxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (149)

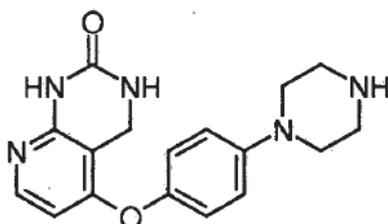
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y quinolin-7-ol. LC-MS (M+1 = 321, obsd. = 321).



3-Etil-5-(3-nitro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (150)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 33 y 3-nitrofenol. LC-MS (M+1 = 315, obsd. = 315)

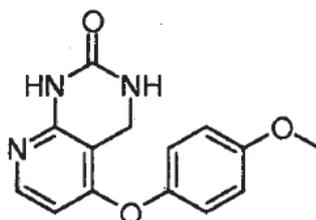
5



5-(4-Piperazin-1-il-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (151)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-piperazin-1-il-fenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC MS (M+1 = 326, obsd. = 326).

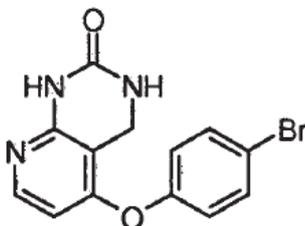
10



5-(4-Metoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (152)

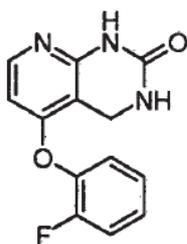
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-metoxifenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 272, obsd. = 272).

15



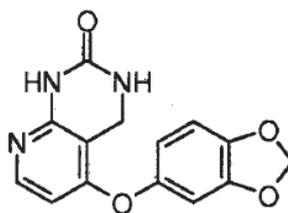
5-(4-Bromo-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (153)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-bromofenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4 metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 320, obsd. = 320).



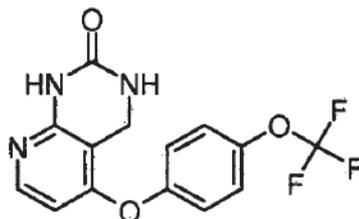
5-(2-Fluoro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (154)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 2-fluorofenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4- α -metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 260$, obsd. = 260).



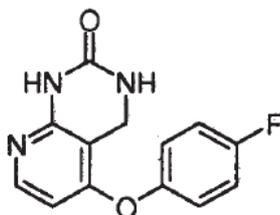
5-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxy)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (155)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y benzo[1,3]dioxol-5-ol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4- α -metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 287$, obsd. = 287).



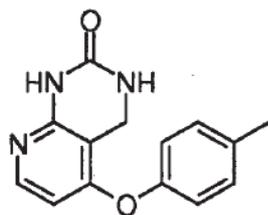
5-(4-Trifluorometoxi-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (156)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-trifluorometoxifenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4- α -metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 326$, obsd. = 326).



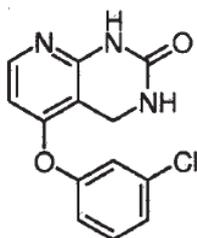
5-(4-Fluoro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (157)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-fluorofenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4- α -metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 260$, obsd. = 260).



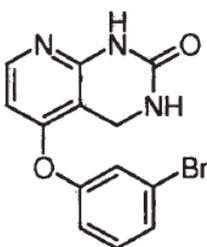
5-p-Toliloxi-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (158)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-metilfenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4--metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 256$, obsd. = 256).



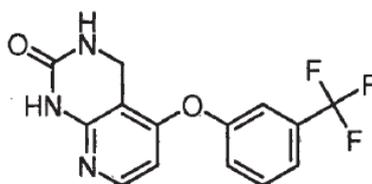
5-(3-Cloro-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (159)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 4-clorofenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4 metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 276$, obsd. = 276).



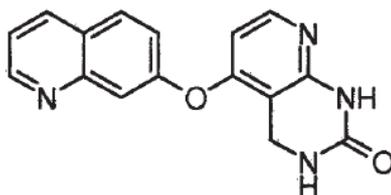
5-(3-Bromo-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (160)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 3-bromofenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4--metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 320$, obsd. = 320).



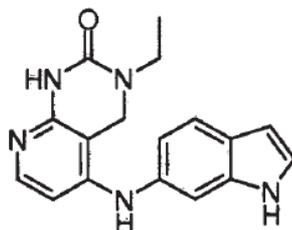
5-(3-Trifluorometil-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (161)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y 3-trifluorometilfenol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC MS ($M+1 = 310$, obsd. = 310).



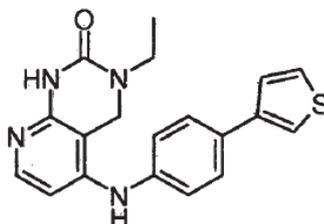
5-(Quinolin-7-iloxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (162)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 57 utilizando el compuesto 1 y quinolin-7-ol, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 293$, obsd. = 293).



3-Etil-5-(1H-indol-6-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (163)

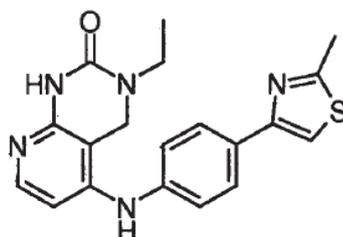
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 6-aminoindol. LC-MS ($M+1 = 308$, obsd. = 308).



10

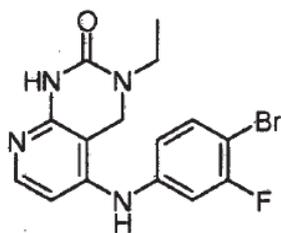
3-Etil-5-(4-tiofen-3-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (164)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-tiofen-3-il-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 351$, obsd. = 351).



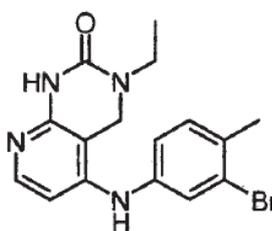
15 3-Etil-5-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamino]-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (165)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 366$, obsd. = 366).



5-(4-Bromo-3-fluoro-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (166)

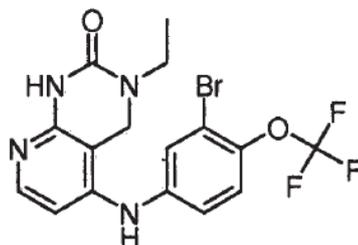
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-bromo-3-fluoro-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 365$, obsd. = 365).



5

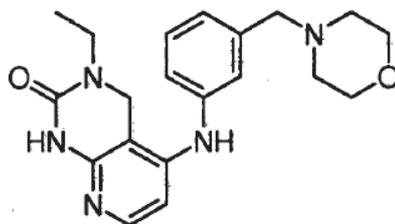
5-(3-Bromo-4-metil-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (167)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-bromo-4-metil-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 361$, obsd. = 361).



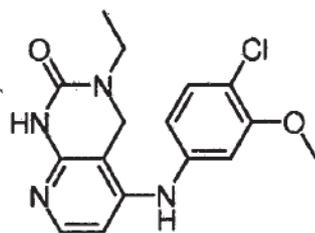
10 5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (168)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 431$, obsd. = 431).



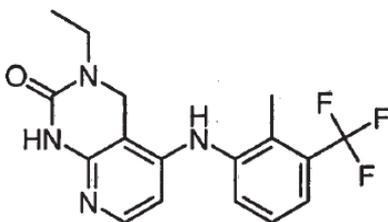
3-Etil-5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (169)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-morfolin-4-ilmetil-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 368$, obsd. = 368).



5-(4-Cloro-3-metoxi-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (170)

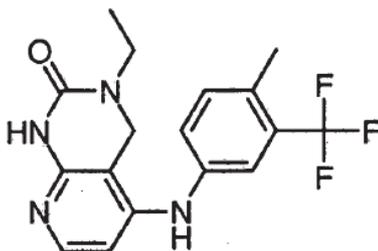
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-cloro-3-metoxi-fenilamina. LC-MS (M+1 = 333, obsd. = 333).



5

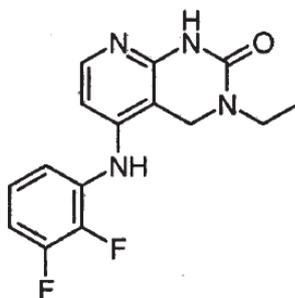
3-Etil-5-(2-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (171)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 2-metil-3-trifluorometil-fenilamina. LC-MS (M+1 = 351, obsd. = 351).



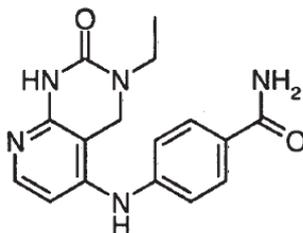
10 3-Etil-5-(4-metil-3-trifluorometil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (172)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina. LC-MS (M+1 = 351, obsd. = 351).



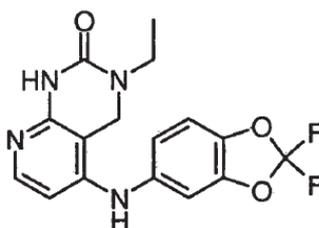
5-(2,3-Difluoro-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (173)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 2,3-difluoro-fenilamina. LC-MS (M+1 = 305, obsd. = 305).



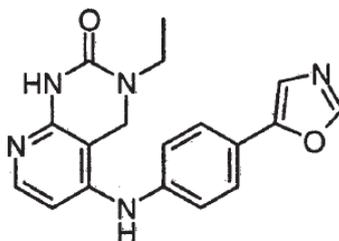
4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-benzamida (174)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-amino-benzamida. LC-MS (M+1 = 312, obsd. = 312).



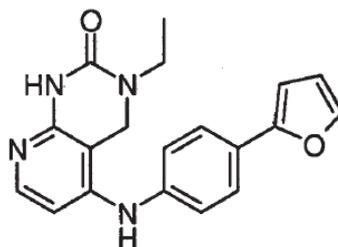
5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (175)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina. LC-MS (M+1 = 349, obsd. = 349).

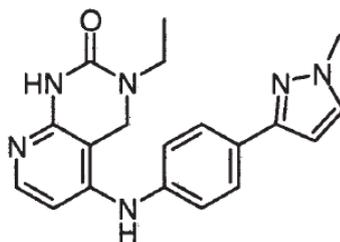


3-Etil-5-(4-oxazol-5-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (176)

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-oxazol-5-il-fenilamina. LC-MS (M+1 = 336, obsd. = 336).

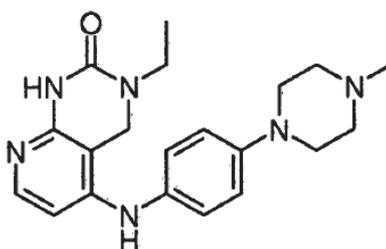


- 15 3-Etil-5-(4-furan-2-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (177)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-furan-2-il-fenilamina. LC-MS (M+1 = 335, obsd. = 335).



3-Etil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (178)

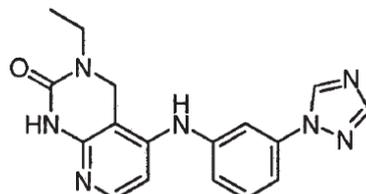
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 349$, obsd. = 349).



5

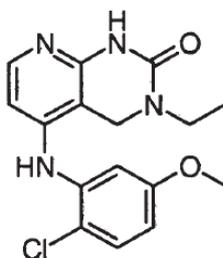
3-Etil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (179)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 367$, obsd. = 367).



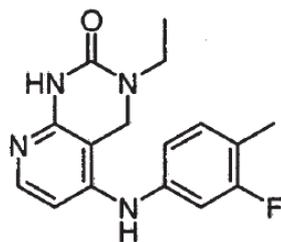
10 3-Etil-5-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (180)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 336$, obsd. = 336).



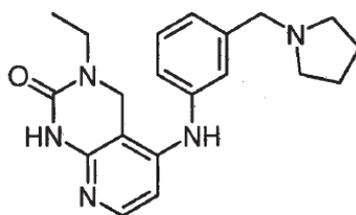
5-(2-Cloro-5-metoxi-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (181)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 2-cloro-5-metoxi-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 333$, obsd. = 333).



3-Etil-5-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (182)

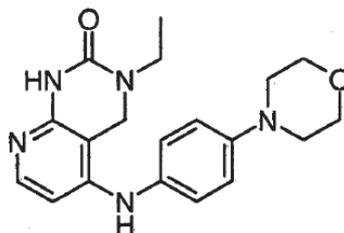
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-fluoro-4-metil-fenilamina. LC-MS (M+1 = 301, obsd. = 301).



5

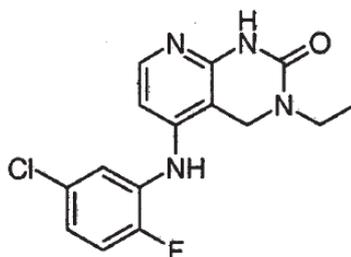
3-Etil-5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (183)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina. LC-MS (M+1 = 352, obsd. = 352).



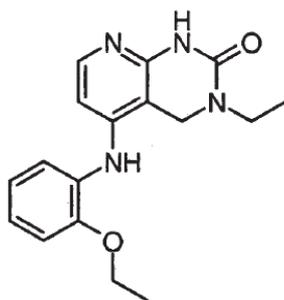
10 3-Etil-5-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (184)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-morfolin-4-il-fenilamina. LC-MS (M+1 = 354, obsd. = 354).



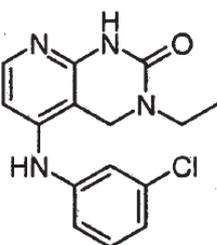
5-(5-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (185)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 5-cloro-2-fluoro-fenilamina. LC-MS (M+1 = 321, obsd. = 321).



5-(2-Etoxi-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (186)

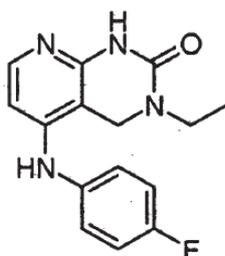
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 2-etoxi-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 313$, obsd. = 313).



5

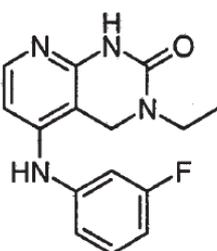
5-(3-Cloro-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (187)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-cloro-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 303$, obsd. = 303).



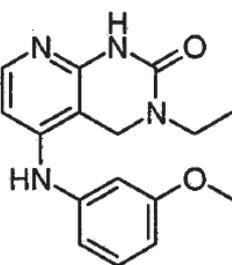
10 3-Etil-5-(4-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (188)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 4-fluoro-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 287$, obsd. = 287).



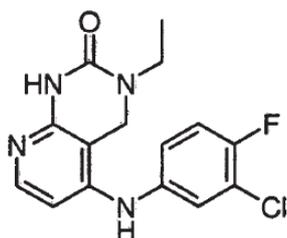
3-Etil-5-(3-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (189)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-fluoro-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 287$, obsd. = 287).



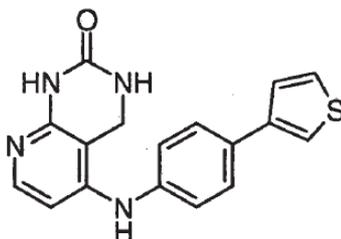
3-Etil-5-(3-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (190)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-metoxi-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 299$, obsd. = 299).



5-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-etil-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (191)

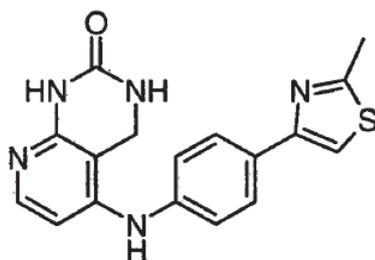
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 utilizando 3-cloro-4-fluoro-fenilamina. LC-MS ($M+1 = 321$, obsd. = 321).



10

5-(4-Tiofen-3-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (192)

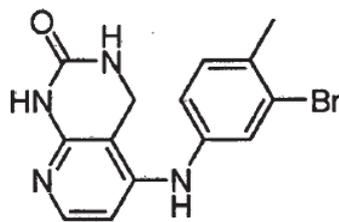
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-tiofen-3-il-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 323$, obsd. = 323).



15

5-[4-(2-Metil-tiazol-4-il)-fenilamino]-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (193)

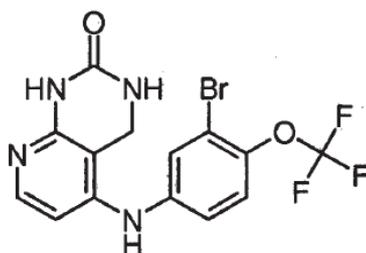
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 338, obsd. = 338).



5 RON IC₅₀ = “+”

5-(3-Bromo-4-metil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (194)

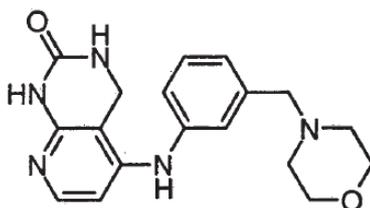
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-bromo-4-metil-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 333, obsd. = 333).



10 RON IC₅₀ = “+”

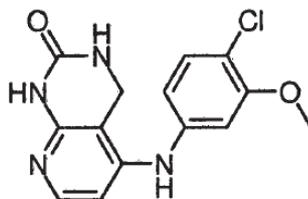
5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (195)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 403, obsd. = 403).



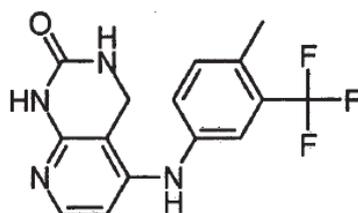
20 5-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (196)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-morfolin-4-ilmetil-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 340, obsd. = 340).



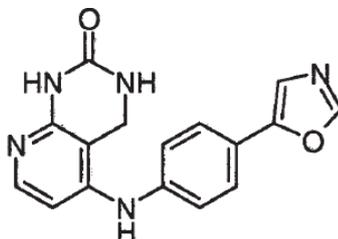
5-(4-Cloro-3-metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (197)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-cloro-3-metoxi-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 305$, obsd. = 305).



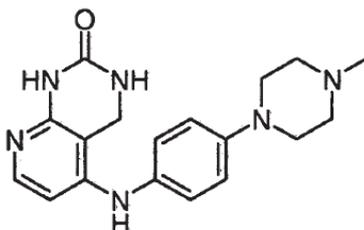
5-(4-Metil-3-trifluorometil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (198)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-metil-3-trifluorometil-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 323$, obsd. = 323).



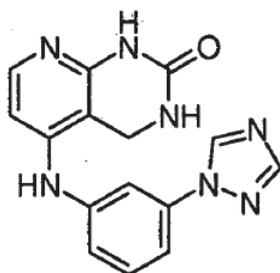
5-(4-Oxazol-5-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (199)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-oxazol-5-il-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 308$, obsd. = 308).



5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (200)

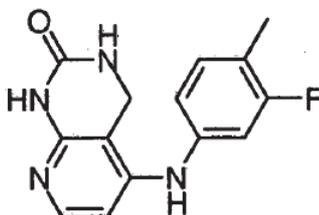
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 339$, obsd. = 339).



5-(3-[1,2,4]Triazol-1-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (201)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3[1,2,4]triazol-1-il-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3 (4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 308, obsd. = 308).

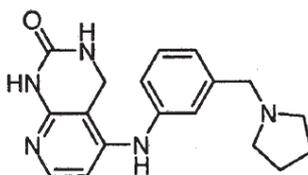
5



5-(3-Fluoro-4-metil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (202)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-fluoro-4-metil-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 273, obsd. = 273).

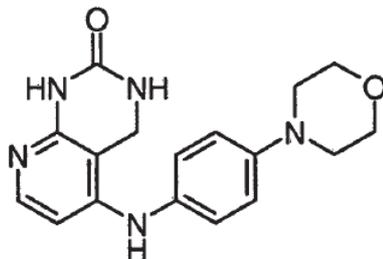
10



5-(3-Pirrolidin-1-ilmetil-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (203)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-pirrolidin-1-ilmetil-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 324, obsd. = 324).

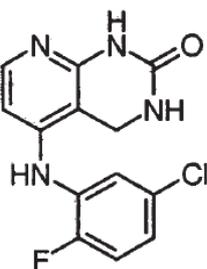
15



5-(4-Morfolin-4-il-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (204)

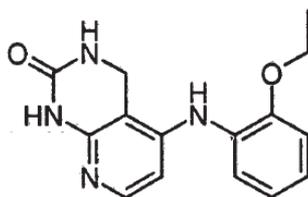
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-morfolin-4-il-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 326, obsd. = 326).

20



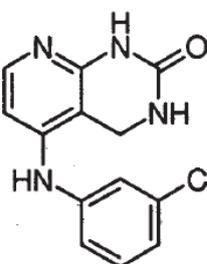
5-(5-Chloro-2-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (205)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 5-cloro-2-fluoro-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 298$, obsd. = 298).



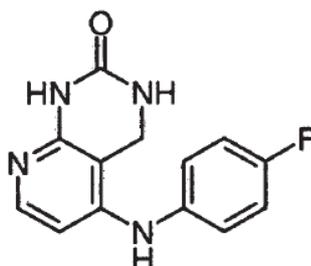
5-(2-Etoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (206)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 2-etoxi-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 285$, obsd. = 285).



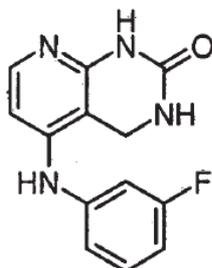
5-(3-Chloro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (207)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-cloro-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 275$, obsd. = 275).



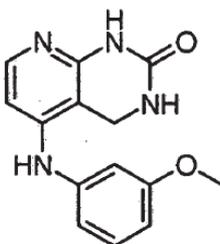
5-(4-Fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (208)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 4-fluoro-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 259$, obsd. = 259).



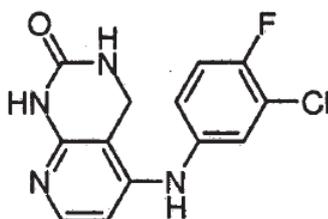
5 5-(3-Fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (209)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-fluoro-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 259$, obsd. = 259).



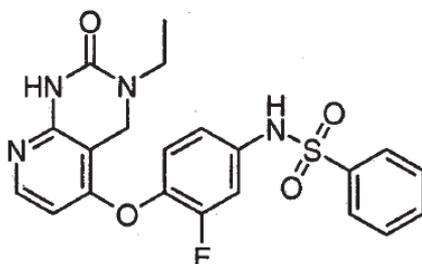
10 5-(3-Metoxi-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (210)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-metoxi-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 271$, obsd. = 271).



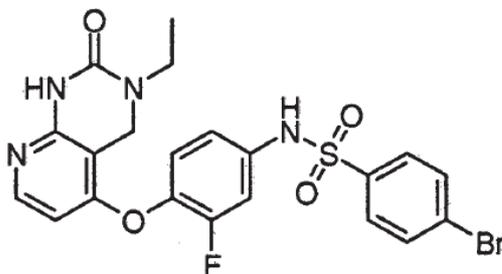
15 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (211)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 100 utilizando 3-cloro-4-fluoro-fenilamina, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 293$, obsd. = 293).



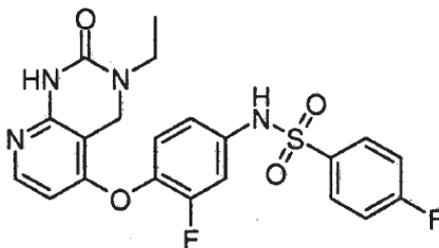
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-bencensulfonamida (212)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de bencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 443$, obsd. = 443).



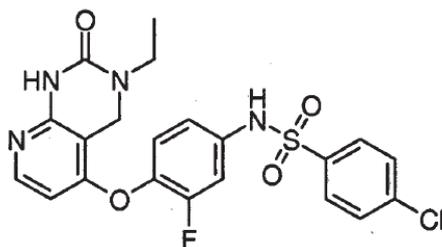
5 4-Bromo-N-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-bencensulfonamida (213)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 4-bromobencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 521$, obsd. = 521).



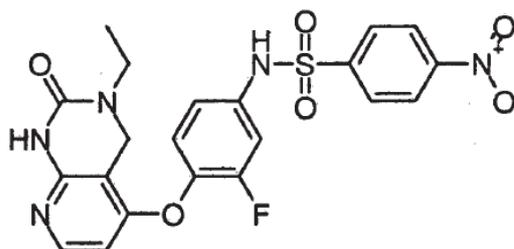
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-bencensulfonamida (214)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 4-fluorobencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 461$, obsd. = 461).



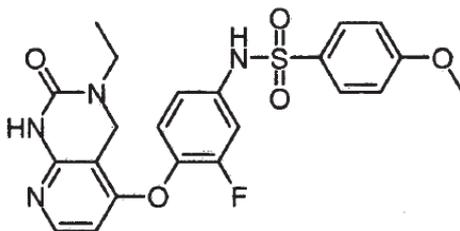
4-Cloro-N-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-bencensulfonamida (215)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 4-clorobencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 477$, obsd. = 477).



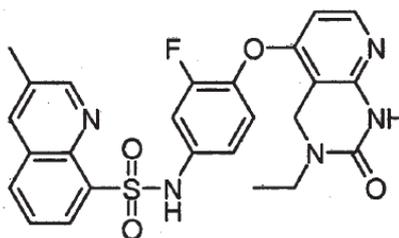
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-nitro-bencensulfonamida (216)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 4-nitrobenzensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 488$, obsd. = 488).



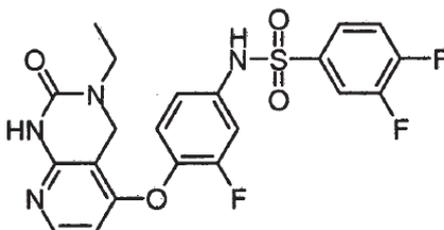
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-4-metoxi-bencensulfonamida (217)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 473$, obsd. = 473).



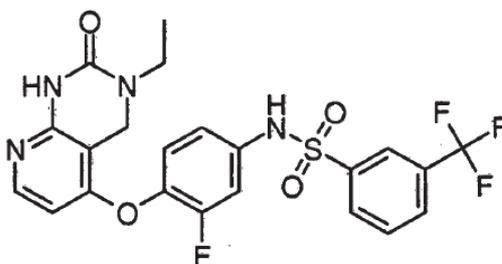
[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico (218)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 3-metil-quinolin-8-sulfonilo. LC-MS ($M+1 = 508$, obsd. = 508).



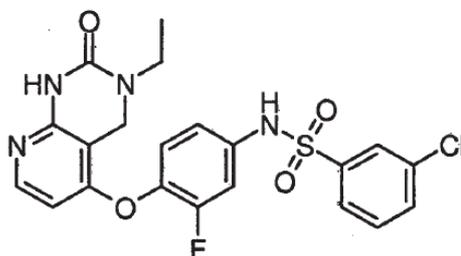
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3,4-difluoro-bencensulfonamida (219)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 3,4-difluorobencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 479$, obsd. = 479).



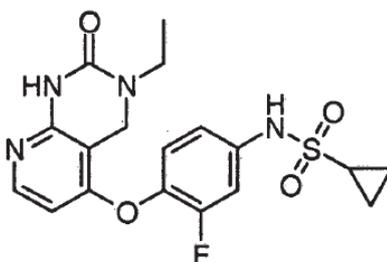
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (220)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 3-trifluorometilbencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 511$, obsd. = 511).



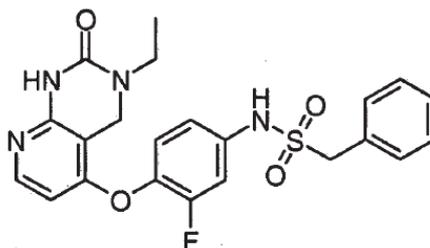
3-Cloro-N-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-bencensulfonamida (221)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 3-clorobencensulfonilo. LC-MS ($M+1 = 477$, obsd. = 477).



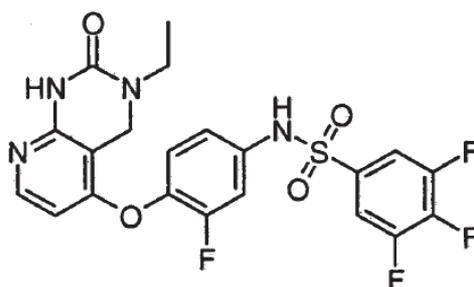
[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (222)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de ciclopropanosulfonilo. LC-MS ($M+1 = 407$, obsd. = 407).



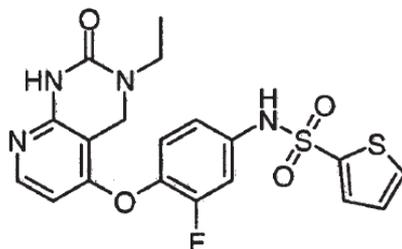
N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-C--fenil-metanosulfonamida (223)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de fenil-metanosulfonilo. LC-MS ($M+1 = 457$, obsd. = 457).



N-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3,4,5-trifluorobencensulfonamida (224)

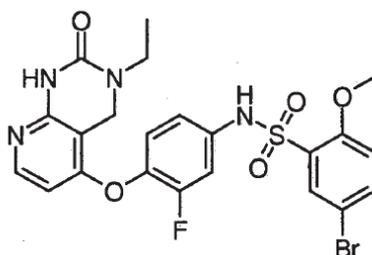
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 3,4,5-trifluorobencensulfonilo. LC-MS (M+1 = 497, obsd. = 497).



5

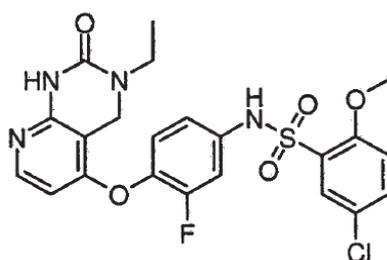
[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (225)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de tiofen-2-sulfonilo. LC-MS (M+1 = 449, obsd. = 449).



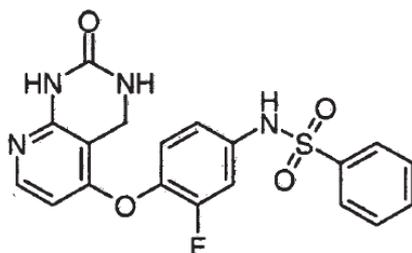
10 5-Bromo-N-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-metoxibencensulfonamida (226)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 5-bromo-2-metoxibencensulfonilo. LC-MS (M+1 = 551, obsd. = 551).



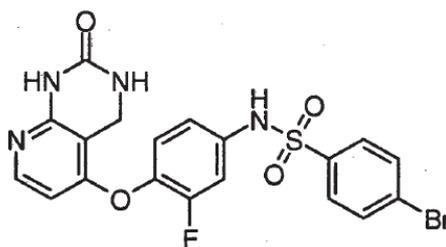
15 5-Cloro-N-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-2-metoxibencensulfonamida (227)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando el compuesto 82 y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencensulfonilo. LC-MS (M+1 = 507, obsd. = 507).



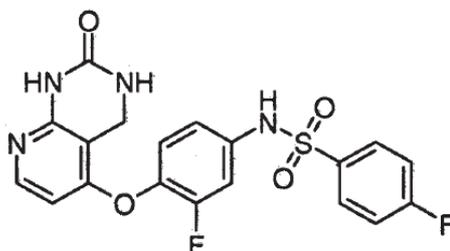
N-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (228)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de bencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC MS ($M+1 = 415$, obsd. = 415).



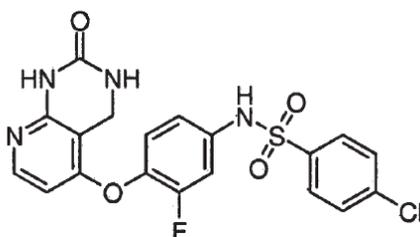
4-Bromo-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (229)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 4-bromobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 493$, obsd. = 493).



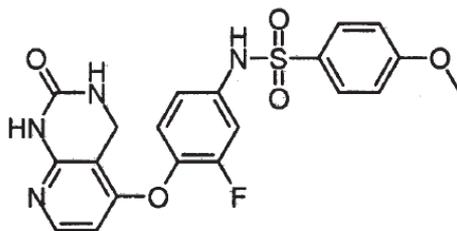
4-Fluoro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (230)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 433$, obsd. = 433).



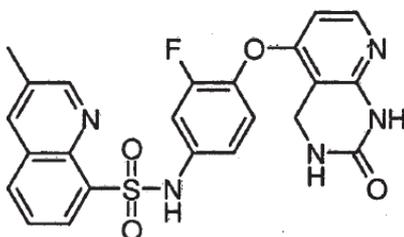
4-Cloro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (231)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 4-clorobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 449$, obsd. = 449).



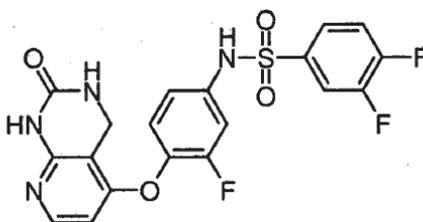
N-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-4-metoxi-bencensulfonamida (232)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 4-metoxibencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 445, obsd. = 445).



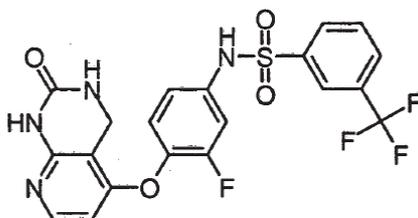
[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)fenil]-amida del ácido 3-metil-quinolin-8-sulfónico (233)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3-metil-quinolin-8-sulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 480, obsd. = 480).



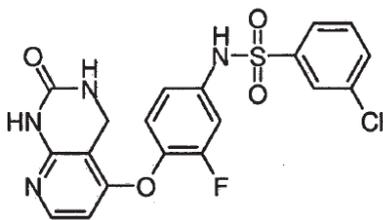
3,4-Difluoro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido-[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (234)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3,4-difluorobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 451, obsd. = 451).



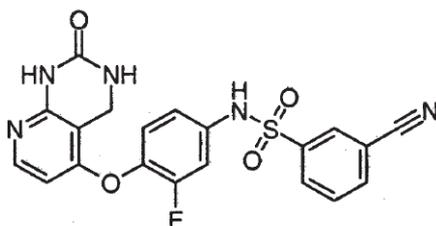
N-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (235)

- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 483, obsd. = 483).



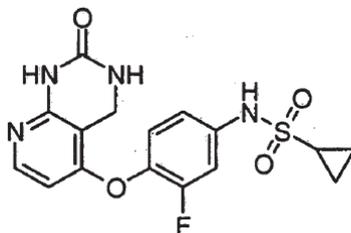
3-Cloro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (236)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 4-clorobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 449, obsd. = 449).



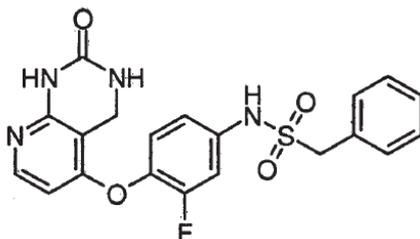
3-Ciano-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (237)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3-cianobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 440, obsd. = 440).



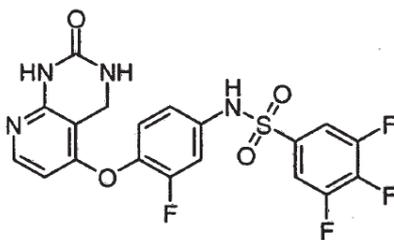
[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-amida de ácido ciclopropanosulfónico (238)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de ciclopropanosulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 379, obsd. = 379).



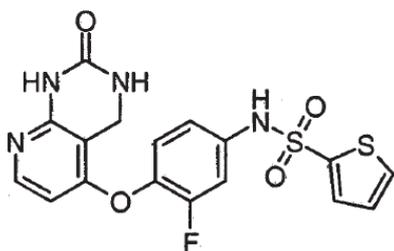
N-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-C-fenil-metanosulfonamida (239)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de fenil-metanosulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 429, obsd. = 429).



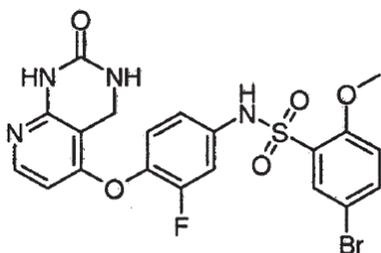
3,4,5-Trifluoro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-bencensulfonamida (240)

5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3,4,5-trifluorobencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 469, obsd. = 469).



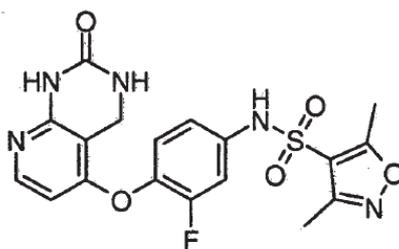
[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico (241)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de tiofen-2-sulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 421, obsd. = 421).



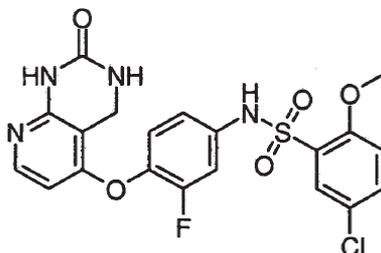
5-Bromo-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-2-metoxi-bencensulfonamida (242)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 5-bromo-2-metoxibencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 523, obsd. = 523).



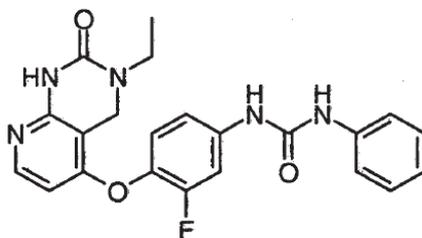
[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico (243)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 434$, obsd. = 434).



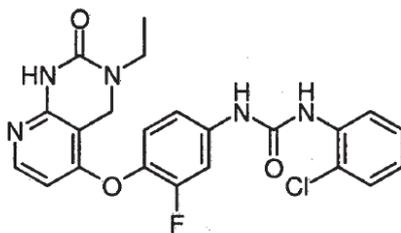
- 5 5-Chloro-N-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-2-metoxi-bencensulfonamida (244)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 62 utilizando cloruro de 5-cloro-2-metoxibencensulfonilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 479$, obsd. = 479).



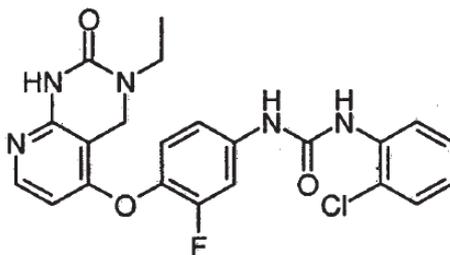
- 10 1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-fenil-urea (245)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de fenilo. LC-MS ($M+1 = 422$, obsd. = 422).



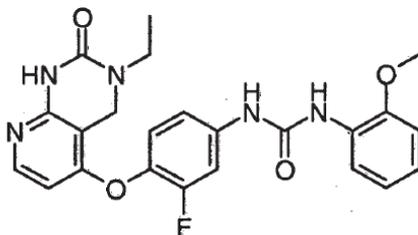
- 1-(2-Cloro-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (246)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 2-clorofenilo. LC-MS ($M+1 = 456$, obsd. = 456).



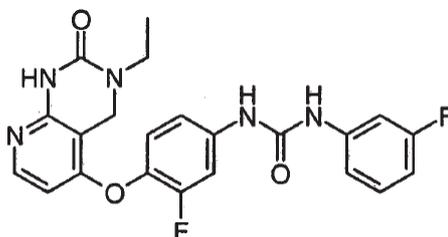
- 1-(2-Cloro-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (247)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 2-clorofenilo. LC-MS ($M+1 = 456$, obsd. = 456).



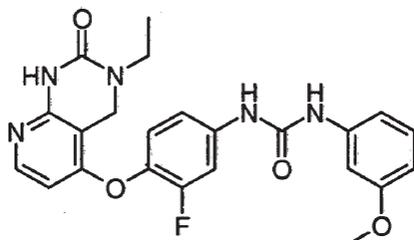
1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-urea (248)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 2-metoxifenilo. LC-MS ($M+1 = 452$, obsd. = 452).



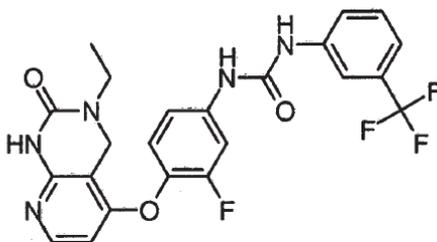
1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea (249)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3-fluorofenilo. LC-MS ($M+1 = 440$, obsd. = 440).



1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea (250)

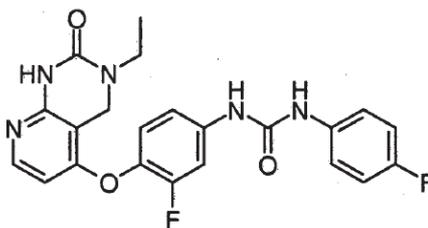
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3-trifluorometilfenilo. LC-MS ($M+1 = 452$, obsd. = 452).



15

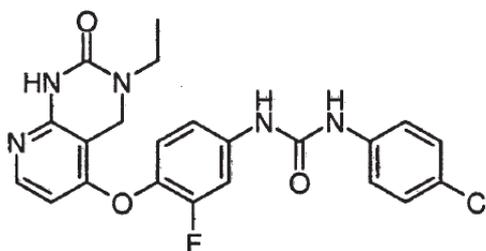
1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (251)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3-trifluorometilfenilo. LC-MS ($M+1 = 490$, obsd. = 490).



1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea (252)

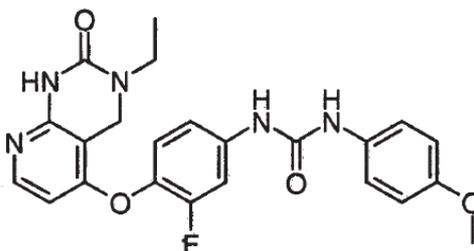
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-fluorofenilo. LC-MS ($M+1 = 440$, obsd. = 440).



5

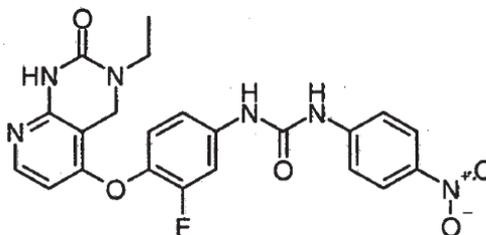
1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (253)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-clorofenilo. LC-MS ($M+1 = 456$, obsd. = 456).



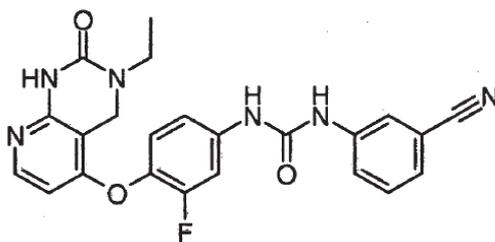
10 1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea (254)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-metoxifenilo. LC-MS ($M+1 = 452$, obsd. = 452).



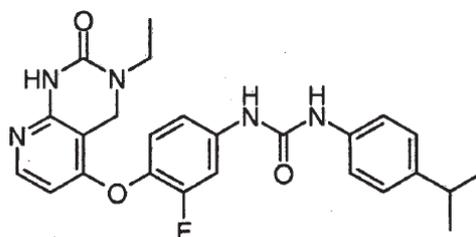
1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-nitro-fenil)-urea (255)

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-nitrofenilo. LC-MS ($M+1 = 467$, obsd. = 467).



1-(3-Ciano-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (256)

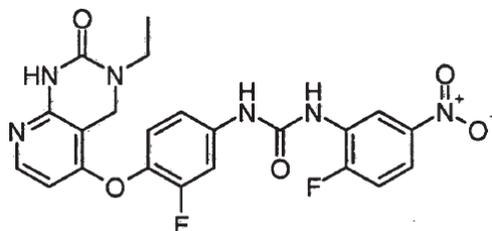
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3-cianofenilo. LC-MS ($M+1 = 447$, obsd. = 447).



5

1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea (257)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-isopropilfenilo. LC-MS ($M+1 = 464$, obsd. = 464).

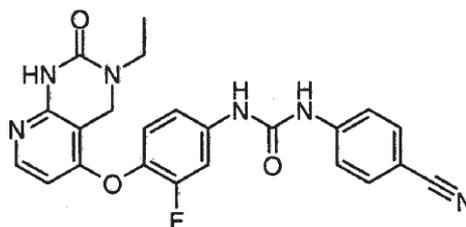


10

RON $IC_{50} =$ "+"

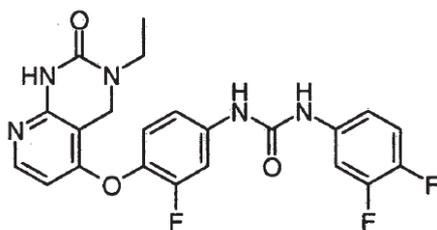
1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-urea (258)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 2-fluoro-5-nitrofenilo. LC-MS ($M+1 = 485$, obsd. = 485).



15 1-(4-Ciano-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (259)

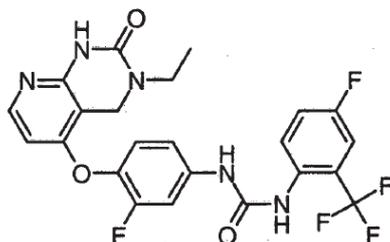
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-cianofenilo. LC-MS ($M+1 = 447$, obsd. = 447).



1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (260)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3,4-difluorofenilo. LC-MS (M+1 = 458, obsd. = 458).

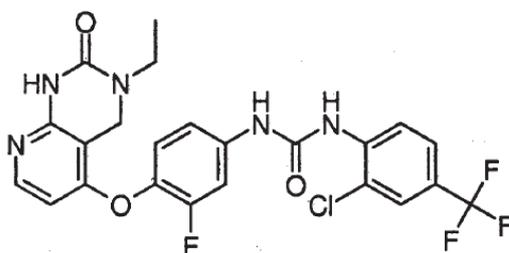
5



1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-urea (261)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-cloro-2-trifluorometilfenilo. LC-MS (M+1 = 508, obsd. = 508).

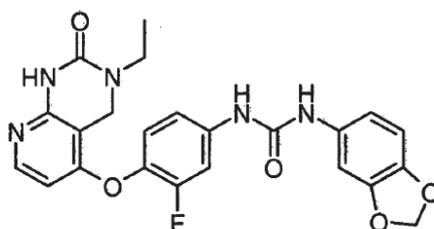
10



1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (262)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 2-cloro-4-trifluorometilfenilo. LC-MS (M+1 = 524, obsd. = 524).

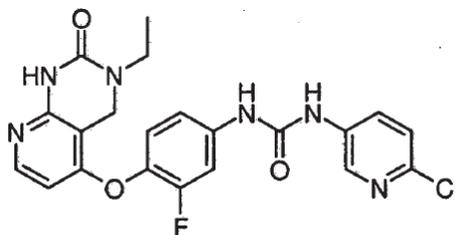
15



RON IC₅₀ = “++”

1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (263)

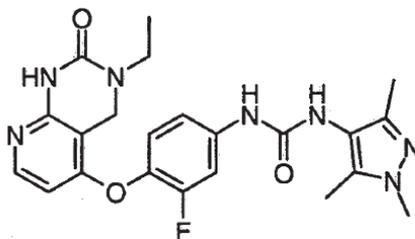
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 3,4-(metilendioxi)fenilo. LC-MS ($M+1 = 466$, obsd. = 466).



RON $IC_{50} = "+"$

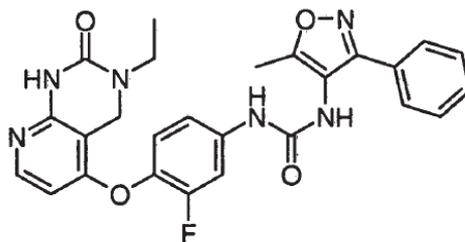
5 1-(6-Chloro-piridin-3-il)-3-[4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-urea (264)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 y 2-cloro-5-isocianatopiridina. LC-MS ($M+1 = 457$, obsd. = 457).



10 1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-urea (265)

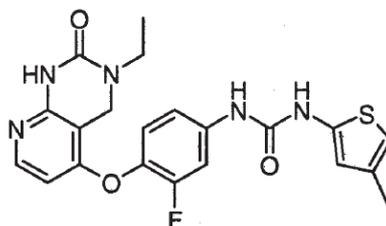
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 y 4-isocianato-1,3,5-trimetil-1H-pirazol. LC-MS ($M+1 = 454$, obsd. = 454).



RON $IC_{50} = "+"$

15 1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-urea (266)

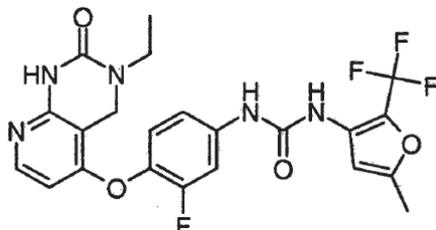
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo. LC-MS ($M+1 = 503$, obsd. = 503).



RON IC₅₀ = “++”

1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-tiofen-2-il)-urea (267)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 4-metil-tiofen-2-ilo. LC-MS (M+1 = 442, obsd. = 442).



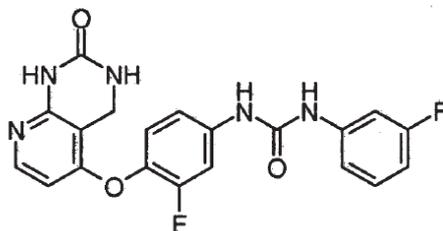
5

RON IC₅₀ = “++”

1-[4-(3-Etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-3-fluoro-fenil]-3-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-urea (268)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando el compuesto 82 e isocianato de 5-metil-2-trifluorometil-3-furilo. LC-MS (M+1 = 494, obsd. = 494).

10

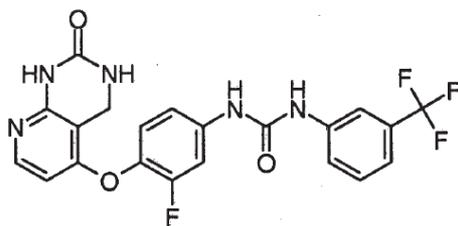


RON IC₅₀ = “++” de

1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea (269)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 3-fluorofenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 412, obsd. = 412).

15

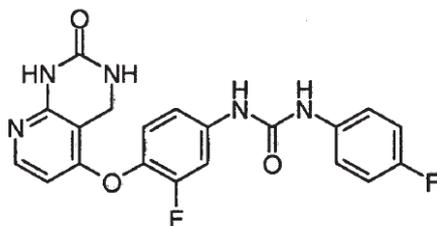


RON IC₅₀ = “++”

1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (270)

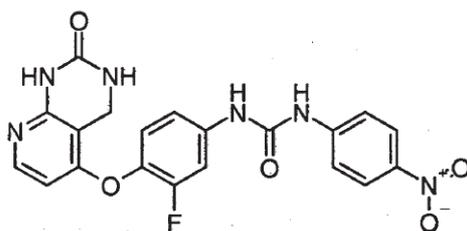
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 3-trifluorometilfenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 462, obsd. = 462).

20



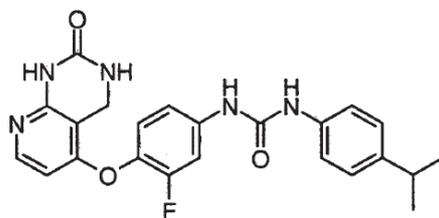
1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea (271)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 4-fluorofenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 412$, obsd. = 412).

RON $IC_{50} = "++"$

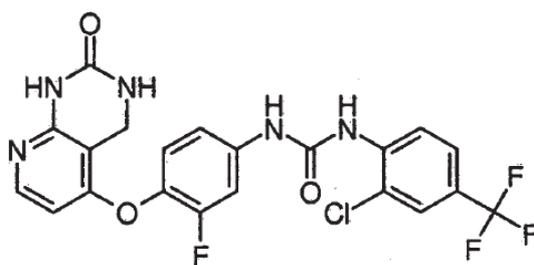
1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(4-nitro-fenil)-urea (272)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 4-nitrofenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 439$, obsd. = 439).

RON $IC_{50} = "+++"$

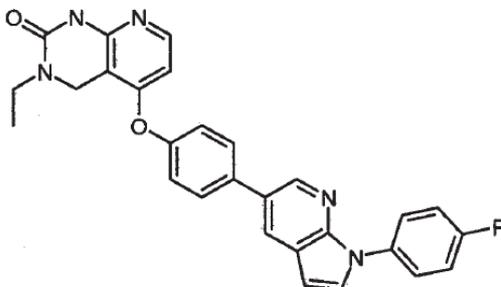
1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea (273)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 4-isopropilfenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4 metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS ($M+1 = 436$, obsd. = 436).

RON $IC_{50} = "+"$

1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-3-[3-fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-urea (274)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 63 utilizando isocianato de 4-trifluorometilfenilo, seguido por la eliminación del grupo 3-(4-metoxibencilo) con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 3. LC-MS (M+1 = 496, obsd. = 496).

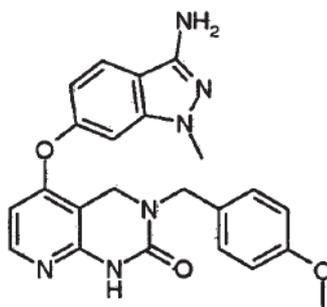


5

3-etil-5-{4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]fenoxi}-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (275)

En un frasquito para microondas de 10 mL equipado con una barra de agitación se agregó la 5-cloro-3-etil-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (30.00 mg; 0.14 mmol), 4-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]fenol (64.70 mg; 0.21 mmol) y carbonato de cesio (138.55 mg; 0.43 mmol). La mezcla se suspendió en DMF (2.00 ml). El frasquito entonces se cargó en el reactor de microondas y se condujo a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice bajo presión reducida. El material crudo se purificó por vía de la elución Biotage con un gradiente de 50 a 100% de EtOAc en Hexanos para proporcionar el compuesto 275 como un sólido color blanquecino. LC-MS (M+H = 480, obsd. = 480). RMN ¹H: (DMSO-D₆) δ 9.66 (s, 1H); 8.64 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 7.97 (m, 4H); 7.84 (d, 2H); 7.41 (t, 2H); 7.30 (d, 2H); 6.78 (d, 1H); 6.27 (d, 1H); 4.54 (s, 2H); 3.40 (q, 2H); 1.11 (t, 3H).

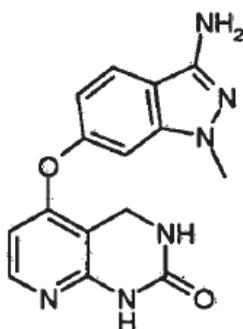
15



5-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-iloxi)-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (276)

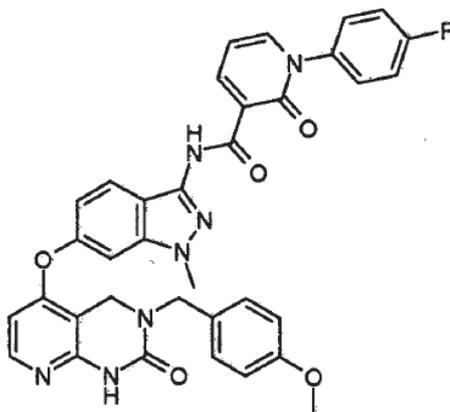
La 5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1h-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona suspendida (400.00 mg; 1.32 mmol; 1.00 eq.), el 3-amino-1-metil-1h-indazol-6-ol (268.61 mg; 1.65 mmol; 1.25 eq.) y carbonato de cesio (858.15 mg; 2.63 mmol; 2.00 eq.) en DMF (4.00 ml). Se calentó en un horno de microondas a 130 °C durante 90 minutos. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO (20 mL) y se filtró a través de celite. El producto filtrado purificado por vía de la HPLC preparativa proporcionó 400 mg (56%) del compuesto 276 como un sólido color canela. LC-MS (M+H = 431, obsd. = 431).

20



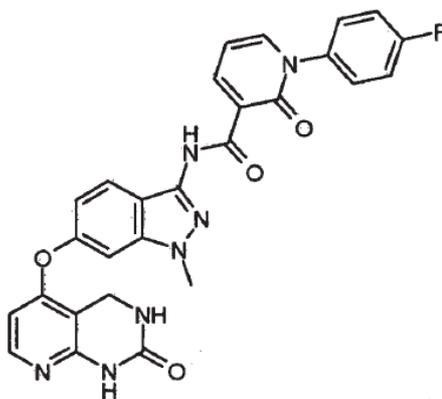
5-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-iloxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (277)

El compuesto 276 (25.00 mg; 0.06 mmol; 1.00 eq.) se disolvió en ácido trifluoroacético (2.00 ml). El recipiente se selló y se calentó a 75°C durante dos días. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO, se trató con Et3N para obtener pH ~8 y luego se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 17 mg (69%) del compuesto 277 como un sólido color blanco. LC-MS (M+H = 311, obsd. = 311).



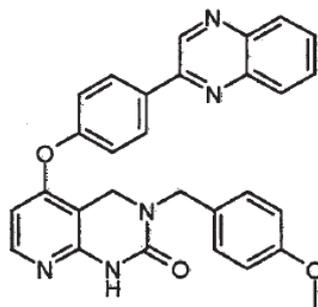
{6-[3-(4-Metoxi-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi]-1-metil-1H-indazol-3-il}-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (278)

Una solución del compuesto 276 (100.00 mg; 0.23 mmol; 1.00 eq.), ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (59.59 mg; 0.26 mmol; 1.10 eq.), pybop (157.16 mg; 0.30 mmol; 1.30 eq.), DMF (4.00 ml) y N,N-diisopropiletilamina (115.48 µl; 0.70 mmol; 3.00 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 28 mg (16%) del compuesto 278 como un sólido color blanquecino. LC-MS (M+H = 646, obsd. = 646).



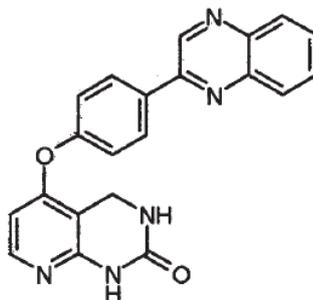
15 [1-Metil-6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (279)

Una solución del compuesto 278 (22.00 mg; 0.03 mmol; 1.00 eq.) y ácido trifluoroacético (2.00 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. La reacción se agitó a 80 grados C durante 22 horas. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO y se trató con Et3N a pH 8. La solución entonces se purificó directamente por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 13 mg (60%) del compuesto 279 como un sólido color amarillo. LC-MS (M+H = 526, obsd. = 526).



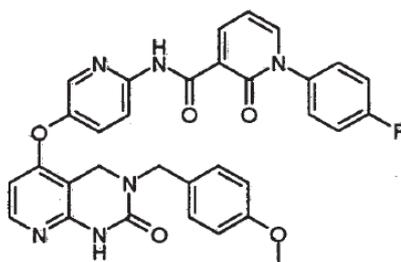
3-(4-Metoxi-bencil)-5-(4-quinoxalin-2-il-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (280)

- 5 Una suspensión de la 5-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-1h-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (100.00 mg; 0.33 mmol; 1.00 eq.), 4-quinoxalin-2-ilfenol (91.46 mg; 0.41 mmol; 1.25 eq.) y carbonato de cesio (214.54 mg; 0.66 mmol; 2.00 eq.) en DMF (2.00 ml) se calentó en un horno de microondas a 130 °C durante 4 horas. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO, se filtró con jeringa y se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 69 mg del compuesto 280 como un sólido color blanquecino. LC-MS (M+H = 490, obsd. = 490).



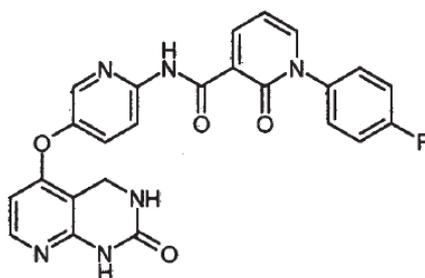
5-(4-Quinoxalin-2-il-fenoxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona (281)

- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 279 utilizando el compuesto 280 como material de partida. Se produjeron 4 mg (7%) del compuesto 281 como un sólido color blanco. LC-MS (M+H = 370, obsd. = 370).



- 15 {5-[3-(4-Metoxi-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi]-piridin-2-il}-amida del ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (282)

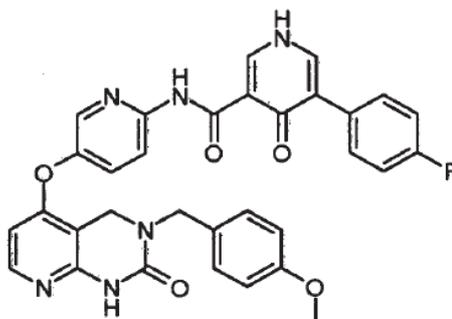
- 20 Una solución de la 5-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (100.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (67.97 mg; 0.29 mmol; 1.10 eq.), pybop (179.26 mg; 0.34 mmol; 1.30 eq.), DMF (4.00 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0.13 µl; 0.79 mmol; 3.00 eq.) se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 14 horas. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 49 mg (26%) del compuesto 282 como un sólido color durazno. LC-MS (M+H = 593, obsd. = 593).



RON IC₅₀ = “+”

[5-(2-oxo-1,2,3,4-Tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-piridin-2-il]-amida del ácido 1-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (283)

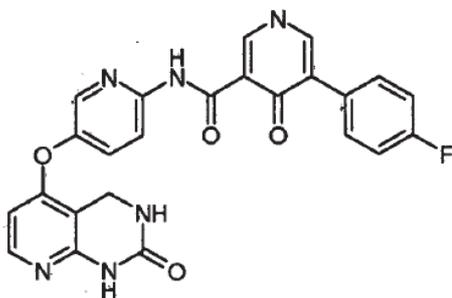
- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 279 utilizando el compuesto 282 como material de partida. Se produjeron 19 mg (48%) del compuesto 283 como un sólido color blanquecino. LC-MS (M+H = 473, obsd. = 473).



- 10 {5-[3-(4-Metoxi-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi]-piridin-2-il}-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico (284)

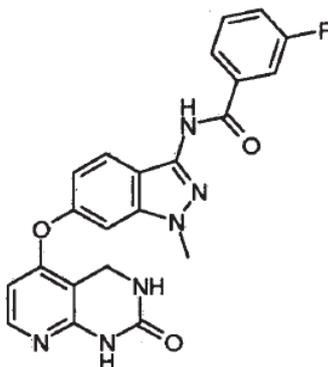
Una solución de la 5-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-3(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (100.00 mg; 0.26 mmol; 1.00 eq.), ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico (67.97 mg; 0.29 mmol; 1.10 eq.), pybop (179.26 mg; 0.34 mmol; 1.30 eq.), DMF (4.00 ml) y N,N—diisopropiletilamina (131.72 µl; 0.79 mmol; 3.00 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 49 mg (26%) del compuesto 284 como un sólido color canela. LC-MS (M+H = 593, obsd. = 593).

- 15



[5-(2-oxo-1,2,3,4-Tetrahydro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-piridin-2-il]-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-3-carboxílico (285)

- 20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 279 utilizando el compuesto 284 como material de partida. Se produjeron 7 mg (37%) del compuesto 285 como un sólido color blanco. LC-MS (M+H = 473, obsd. = 473).



{5-[3-(4-Metoxi-bencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi]-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (286)

5 Una solución de la 5-[[3-(3-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)oxi]-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (100.00 mg; 0.23 mmol; 1.00 eq.) ácido 3-fluorobenzoico (35.80 mg; 0.26 mmol; 1.10 eq.), pybop (157.16 mg; 0.30 mmol; 1.30 eq.), DMF (4.00 ml) y N,N—diisopropiletilamina (115.48 µl; 0.70 mmol; 3.00 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se agregó pybop adicional y la reacción se calentó a 100°C pero la reacción no llegó a la terminación. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por vía de la HPLC preparativa para proporcionar 17 mg (26%) de la 3-fluoro-N-(6-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]-1-metil-1H-indazol-3-il)benzamida como un sólido color amarillo. LC-MS (M+H = 553, obsd. = 553).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 279 utilizando el producto intermedio anterior como material de partida. Se produjeron 9 mg (54%) del compuesto 286 como un sólido color blanco. LC-MS (M+H = 433, obsd. = 433).

15 Prueba biológica

Ensayos Bioquímicos para la Actividad de Aurora:

Los ensayos de Aurora descritos en este documento se realizan en dos sistemas de Caliper Life Sciences: LC3000 y Desktop Profiler. Los ensayos de RON quinasa se realizan únicamente en el sistema Desktop Profiler. Estos proporcionan datos sobre la actividad enzimática por vía de la medición de las cantidades relativas de un péptido de sustrato etiquetado de manera fluorescente fosforilado o no fosforilado al final de una reacción enzimática. Estos diferentes estados de péptido se resuelven al aplicar una diferencia de potencial a través de la muestra. La presencia del grupo fosfato cargado en el producto (opuesto al sustrato) causa una movilidad diferente de péptidos entre los dos péptidos. Esto se visualiza por medio de la excitación de la etiqueta fluorescente en el sustrato y los péptidos del producto y se representa como picos dentro del software de análisis.

25 Método LC3000

A fin de medir la actividad inhibitoria de los inhibidores de Aurora A en el sistema LC3000 de Caliper Life Sciences, un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito se utilizó para colocar 0.25 µl de la concentración apropiada del inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esta reacción se agregaron componentes hasta un volumen final de 25 µl:

30 0.067 ng/µl de GST-Aurora A (Carna Biosciences 05-101. Fusión de GST N-terminal con Aurora A de longitud completa (1-403 aminoácidos), número de acceso NP_940835.1).

ATP 15 µM (Fluka, 02055)

DTT 1 mM (Sigma, D0632)

MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028)

35 Péptido de sustrato 1 µM (secuencia FITC-LRRASLG-(CONH₂), sintetizada por medio del servicio Tufts Peptide Synthesis.

ES 2 433 230 T3

HEPES 100 mM pH 7.5 (Calbiochem, 391338)

Brij-35 al 0.015% (Sigma B4184)

La reacción se incuba durante 90 minutos a 25°C y luego se detiene por la adición de 70 ul de amortiguador de detención (HEPES 100 mM pH 7.5, Brij-35 al 0.015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

- 5 La placa se lee en un sistema LC3000 de Caliper en un formato de ensayo de cambio de movilidad de Chip Externo, utilizando los siguientes parámetros para un chip de 12 sorbedores: presión de examen-0.126 kg/cm² (1.8 psi), tensión aguas arriba-2700, tensión aguas abajo-1000. Estas condiciones causan que un sustrato no fosforilado y un péptido de producto fosforilado se resuelvan como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión del sustrato a producto. El porcentaje de conversión se puede colocar en una gráfica
10 contra la concentración del inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoide, a partir de la cual se puede calcular el valor IC₅₀ utilizando XLFit para Microsoft Excel.

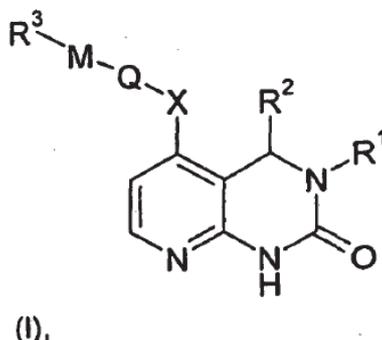
Método de Desktop Profiler

- 15 El sistema Desktop Profiler utiliza el mismo principio que el sistema LC3000 para calcular el porcentaje de conversión de un sustrato a producto. Caliper Life Sciences proporciona placas de 384 pocillos prefabricadas, congeladas instantáneamente, patentadas que contienen quinasas seleccionadas. Cada columna en la placa de 384 pocillos contiene una quinasa seleccionada, particular. Una segunda placa, la "placa de sustrato" contiene una mezcla de sustrato de péptido etiquetado de manera fluorescente y ATP. Estas se ordenan en columnas de modo que la transferencia de la placa de sustrato a la placa de enzima proporciona la enzima correcta con la concentración correcta de sustrato/ATP. Los compuestos se agregan a una placa de enzima descongelada en el
20 formato deseado, en concentraciones individuales. Las reacciones se inician por medio de la transferencia de la mezcla de sustrato/ATP de la placa de sustrato. La placa de enzima se incuba durante 90 minutos a 25°C. La reacción se detiene por medio de la adición de 70 ul de Amortiguador de Detención (HEPES 100 mM pH 7.5, Brij-35 al 0.015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

- 25 La lectura de la placa en el sistema Profiler es idéntica al sistema LC3000 y la relación entre los picos de sustrato y producto proporciona la actividad de la enzima en ese pocillo. Esto se representa mejor por medio de un mapa de calor de la placa el cual colorea cada pocillo por el porcentaje de inhibición en comparación con controles positivos y negativos (sin inhibidores y sin ATP, respectivamente).

REIVINDICACIONES

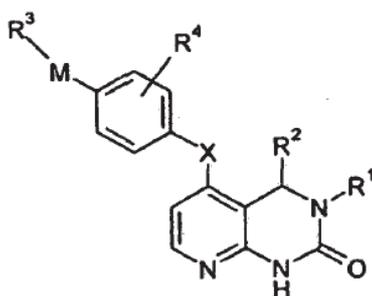
1. Un compuesto de la fórmula (I)



y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 5 X es un enlace, NH, O, S o CH₂NH o CH₂O, en donde la fracciones de NH u O se conectan a la fracción de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina,
- 10 Q es un homo- o heterociclo aromático, monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros, que tiene 1 o 2 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser no sustituidos o, independientemente entre sí, pueden ser mono- o disustituidos por Hal, LA, C(Hal)₃, OC(Hal)₃, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, 4-fluorofenilo, oxo o SCN,
- M es un enlace, CH₂, CO, SO₂, CONH, NHCO, NHCONH, SO₂NH, NHSO₂, NHSO₂NH o CH₂NHCO, en donde la fracción de CO se conecta a Q,
- R¹ es H, A, Ar o Ar-A,
- R² es H, o
- 15 R¹ y R² junto con los átomos de N y C a los cuales están unidos, pueden formar un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden ser sustituidos o no sustituidos por Hal, A, OH, NH₂ o CN,
- R³ es A o Q, o
- R³-M puede estar ausente,
- 20 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S y de 5 a 10 átomos del esqueleto, el cual puede no ser sustituido o, independientemente entre sí, puede ser mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, SH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONH(LAr), CONA₂, NHCOA, NHCO(LAr), NHCONHA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A y/o SO₂Hal,
- 25 A es alquilo lineal o cíclico, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por un átomo de O u S y/o por un grupo NH, CO, N(LA), SO₂, CONH, NHCO o -CH=CH-, y en el cual 1-3 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y en el cual uno o dos grupos CH₃ pueden ser reemplazados por OH, SH, NH₂, NH(LA),
- N(LA)₂, NHCOOH, NHCONH₂, N₃, NO₂ o CN,
- 30 LA es alquilo lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal es F, Cl, Br o I.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales conforman la fórmula (II)



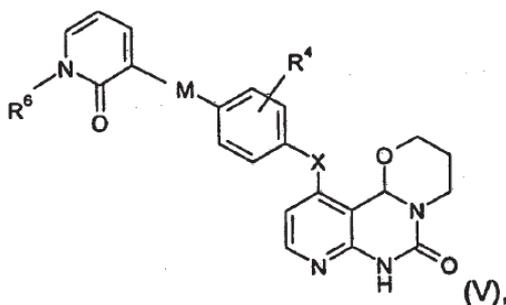
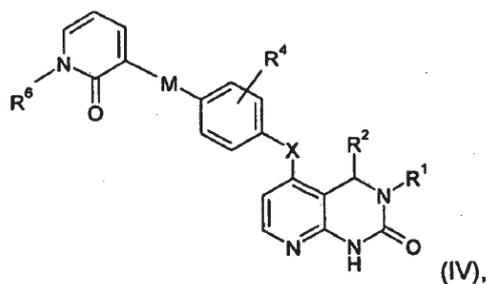
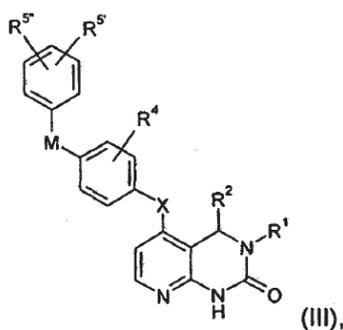
y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

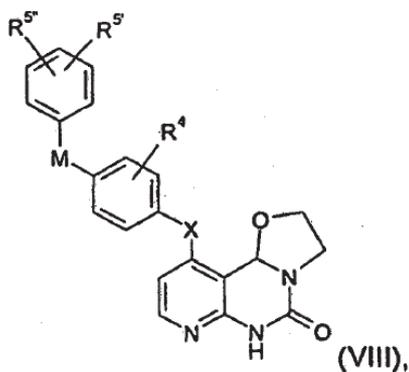
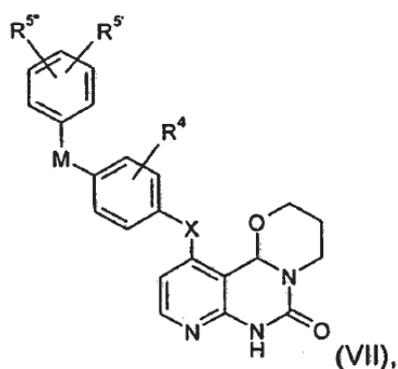
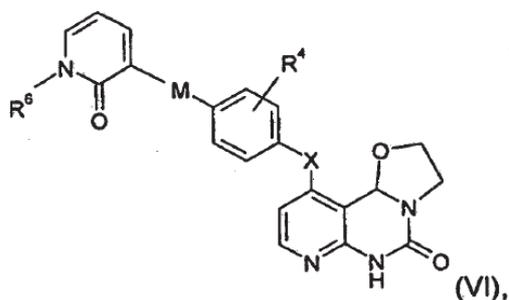
R³ es fenilo, piridilo o 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido por R⁴,

R⁴ es H, Hal o A,

5 y los sustituyentes restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales conforman la fórmulas las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII).





y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

5 R^4 , $R^{5'}$, $R^{5''}$ son cada uno, independientemente entre sí, H, Hal o A,

R^6 es H, A o Ar,

y los sustituyentes restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, pero en el cual en la subfórmula A

10 X es NH,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula B

X es O,

- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula C
- X es NH,
- M es CONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula D
- 5 X es O,
- M es CONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula E
- R⁴ es H o F,
- R⁵, R^{5'} son cada uno, independientemente entre sí, H, F, Br, CN, CH₃, OCH₃ o CF₃,
- 10 y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula F
- M es NHCONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula G
- R¹ es H,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula H
- 15 M es CONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula J
- R¹ es H,
- M es CONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula K
- 20 R¹ es A, Ar o Ar-A,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula L
- R¹ es A, Ar o Ar-A,
- M es CONH,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula M
- 25 R⁴ es H o F,
- R⁵, R^{5'} son cada uno, independientemente entre sí, H, F o CF₃,
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula N
- R⁴ es H o F,
- R^{5'} es 4-fluoro,
- 30 R^{5'} es 2-(trifluorometilo),
- y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula O

R³ es H, metilo, etilo, 3-hidroxipropilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula P

R³ es H, metilo o etilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior, en la subfórmula Q

5 R¹ es etilo,

y los residuos restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) anterior,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, los cuales conforman la fórmula (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

10 en la Subfórmula (Ia) X es un enlace,

en la Subfórmula (Ib) X es un enlace y Q es tienilo,

en la Subfórmula (Ic) X es un enlace, Q es tienilo y M es CH₂NHCO, en donde la fracción CO está conectado a Q,

y los sustituyentes restantes tienen el significado indicado para la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

N-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

N-(4-(3-ciclopropil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzamida,

20 4-fluoro-N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

N-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,

4-fluoro-N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

25 N-(4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,

3-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

4-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

30 4-fluoro-N-(4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

35 4-fluoro-N-(4-(3-(3-hidroxipropil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,

- N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida,
 N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,
 N-(4-(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorofenil)-4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzamida,
 N-(4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,
- 5 4-fluoro-N-(4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,
 2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,
 4-fluoro-N-(3-fluoro-4-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,
- 10 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-(3-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)fenil)benzamida,
 N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 2,5-dicloro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido-[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-nicotinamida,
 3-bromo-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-benzamida,
- 15 N-(3-clorofenil)-N'-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)urea,
 N-(3-fluoro-4-[(6-oxo-3,4,7,11b-tetrahidro-2H,6H-pirido[2',3':4,5]pirimido[6,1-b][1,3]oxazin-11-il)oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 N-(4-[(3-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 20 N-(3-fluoro-4-[[2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]oxi]fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-ciano-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)benzamida,
 N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-3-metoxibenzamida,
- 25 N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)-3-metilbenzamida,
 3-fluoro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)benzamida,
 4-bromo-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)oxi]fenil)benzamida,
 2-ciclopropil-N-(4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil)acetamida,
- 30 4-fluoro-N-(3-fluoro-4-[[3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il]amino]fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,
 4-fluoro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil)-2-(trifluorometil)benzamida,
 3-fluoro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil)benzamida,
 2-fluoro-N-(3-fluoro-4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil)benzamida,
 N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-N'-(4-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino]fenil)urea,

1-[3-Fluoro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-iloxi)-fenil]-3-(4-isopropil-fenil)-urea,

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad de selecciona del grupo que consiste de cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad del riñón, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, próstata, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis de tumores, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

15

11. Un conjunto (kit), que consiste en paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.