

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 190**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11709484 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2536722**

54 Título: **Compuestos bicíclicos y sus usos como inhibidores duales de c-SRC/JAK**

30 Prioridad:

17.02.2010 IN CH04152010

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

23.06.2014

73 Titular/es:

**DEBIOPHARM INTERNATIONAL SA (50.0%)
Forum "après-demain", Chemin Messidor 5-7
CP 5911
1002 Lausanne, CH y
AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES
LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MC ALLISTER, ANDRÈS;
MURONE, MAXIMILIEN;
SENGUPTA, SAUMITRA y
SHETTY, SHANKAR JAYARAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 190 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 y sus usos como inhibidores duales de c-SRC/JAK

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos bicíclicos aromáticos sustituidos que contienen anillos de pirimidina y piridina, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de tirosina quinasa, preferiblemente inhibidores de las quinastas de la familia SRC (abreviadamente SFK, por la expresión inglesa *SRC family kinases*), en particular como inhibidores múltiples de las quinastas SFK/JAK e incluso preferiblemente como inhibidores duales de las quinastas c-SRC/JAK, inhibiendo por tanto la activación de STAT3 y por consiguiente el crecimiento anormal de tipos de células particulares. 10 Notablemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o inhibición de ciertas enfermedades que son el resultado de la desregulación de STAT3.

Antecedentes de la invención

15 La inflamación y el cáncer están vinculados tanto por vías oncogénicas (intrínsecas) como ambientales (extrínsecas) (Yu et al., *Nature Reviews Cancer* 2009). La vía intrínseca se activa por alteraciones genéticas o epigenéticas en células transformadas. Tales alteraciones incluyen las que causan la sobreexpresión o la activación persistente de receptores de factores de crecimiento con actividad de tirosina quinasa intrínseca y receptores de citoquina con tirosina quinastas de la familia Janus quinasa (JAK) asociadas. En las mutaciones oncogénicas en miembros de la familia JAK asociados a receptores también subyacen algunos tipos de cáncer. Estos receptores, así como también las tirosina quinastas no receptoras, tales como c-SRC, pueden ser activadas por vías extrínsecas - factores 20 ambientales que están asociados con la inflamación por cáncer - que incluyen radiación ultravioleta (UV), carcinógenos químicos, infección, estrés y humo de cigarrillos. Las tirosina quinastas activadas inducidas por vías tanto intrínsecas como extrínsecas fosforilan y activan el transductor de señales de factores de transcripción y el activador de la transcripción 3 (STAT3), que a su vez forma dímeros que se translocan al núcleo, donde directamente regulan la expresión de una batería de genes diana. Además de la sobre-regulación de numerosos genes involucrados en la proliferación, supervivencia, invasión y metástasis, STAT3 induce la expresión de muchas citoquinas, quimioquinas y otros mediadores, tales como interleuquina-6 y ciclooxigenasa 4 que están asociados con la inflamación promotora del cáncer. Lo que es más importante, los receptores para muchas de estas citoquinas, quimioquinas y mediadores es que a su vez activan además STAT3, formando así bucles de realimentación autocrinos y paracrinos que dan como resultado un cambio estable en el programa genético y la promoción de la 30 inflamación por cáncer.

Se sugiere que STAT3 tiene un papel crucial en la inducción y mantenimiento selectivos de un microambiente inflamatorio procarcinogénico, tanto en la iniciación de la transformación maligna como durante la progresión del cáncer. La activación persistente de STAT3 media la propagación de la inflamación promotora de tumores y aumenta la proliferación de las células tumorales, la supervivencia e invasión mientras suprime la inmunidad antitumoral. Por lo tanto, STAT3 es una diana molecular atractiva para el desarrollo de terapias novedosas contra el 35 cáncer o para modular respuestas inmunitarias para mejorar terapias contra el cáncer.

Numerosos inhibidores constituidos por moléculas pequeñas, que bloquean eficazmente la vía de señalización de STAT3, ya son conocidos en la técnica anterior (Deng et al., *Current Cancer Drug Targets*, 2007). Estos inhibidores, desde un punto de vista estructural, se dividen en cinco clases de compuestos. Estos incluyen: (1) productos 40 naturales y derivados, tales como curcumina, resveratrol y otros, (2) tirfostinas, (3) complejos que contienen platino, (4) peptidomiméticos y (5) azaspiranos.

Asimismo, es también conocido por la técnica anterior que en lugar de inhibir directa y específicamente STAT3, es posible bloquear eficazmente la vía de señalización de STAT3 inhibiendo las dianas aguas arriba. De hecho, como se ha mencionado anteriormente, el factor de transcripción de STAT3 es un efector aguas abajo de las quinastas JAK y c-SRC y se activa por fosforilación de tirosina en la tirosina 705 (Y705) por estas quinastas, que es un requisito 45 previo para la dimerización de STAT3 y la activación de la función del factor de transcripción de STAT3.

Así, c-SRC y JAK actúan aguas arriba del factor de transcripción STAT3 y su inhibición conducirá al bloqueo de la vía de señalización de STAT3 en un subconjunto de tumores dependientes de STAT3. Se ha descrito (Johnson et al., *Clin. Cancer Res*, 2007 y WO 2008/077062, Board of Regents, The University of Texas System) que los 50 inhibidores de c-SRC y JAK tienen efectos antitumorales sinérgicos. De hecho, c-SRC puede ser inhibida en forma rápida y duradera, por ejemplo, por Dasatinib, mientras que STAT3 experimenta sólo inactivaciones transitorias. La adición de inhibidores de JAK, tales como piridona 6 o AG490, durante la incubación con Dasatinib dio como resultado la inhibición sostenida de STAT3, si bien no se mostró la activación de JAK por Dasatinib. La inhibición combinada de c-SRC y JAK dio como resultado una citotoxicidad sinérgica causada por un aumento de la apoptosis. 55 Por lo tanto, con el tratamiento combinado, puede obtenerse la inhibición duradera de varias vías, tales como la vía de señalización de STAT3, que se sabe que es importante para la supervivencia y proliferación de células cancerígenas.

La familia SRC de quinasas (SFK) está compuesta por tirosina quinasas no receptoras con papeles clave en la regulación de las vías de transducción de señales que controlan la proliferación, movilidad, adhesión y supervivencia celulares. Las SFK y ciertos receptores de factores de crecimiento están sobre-expresados en varios cánceres. Halpern M. S., England J. M., Kopen G. C., Christou A. A., Taylor R. L. Jr., *Endogenous c-src as a Determinant of the Tumorigenicity of src Oncogenes, Proc Natl Acad Sc U S A.* 1996 93(2): 824-827. Haura, E. B., Zheng, Z., Song, L., Cantor, A., Bepler, G., *Activated Epidermal Growth Factor Receptor-Stat-3 Signaling Promotes Tumor Survival In Vivo in Non-Small Cell Lung Cancer, Clin. Cancer Res.* 2005, 11(23): 8288-8294. La c-SRC juega un papel en las respuestas a la hipoxia regional, nutrientes limitados y efectos celulares internos para su autodestrucción. La expresión y/o actividad anómala de la c-SRC se observan en numerosos tumores sólidos y líquidos, y juegan papeles críticos en la afectación de la quimio-resistencia. Puede demostrarse que casi cualquier factor de crecimiento que conduzca a la activación de tirosina quinasas receptoras activa la c-SRC, convirtiendo la c-SRC en una diana muy atractiva para la terapia contra el cáncer. Dado que la activación y tal vez la sobre-expresión de c-SRC ha estado implicada en cánceres, osteoporosis, ictus, infartos de miocardios y derrames vasculares, entre otros, un inhibidor constituido, por una molécula pequeña, de c-SRC puede ser beneficioso para el tratamiento de numerosos estados patológicos. Sin embargo, se ha demostrado que la inhibición de las SFK por el uso de un inhibidor de tirosina quinasa da como resultado citotoxicidad, detenimiento del ciclo celular y apoptosis en carcinomas escamosos de cabeza y cuello y en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Johnson, F. M., Saigal, B., Talpaz, M., and Donate, N. J., *Dasatinib (BMS-354825) Tyrosine Kinase Inhibitor Suppresses Invasion and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Non-small Cell Lung Cancer Cells, Clin Cancer Res,* 11: 6924-6932, 2005. En carcinomas escamosos de cabeza y cuello y en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas, Dasatinib produce citotoxicidad, detenimiento del ciclo celular y apoptosis. Sin embargo, a pesar de la inhibición duradera de SFK y la inhibición inicial de STAT3, no se inhibe de forma duradera STAT3.

Las Janus quinasas (JAK) son quinasas celulares y consisten en cuatro miembros - JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK pueden jugar un papel crucial en la regulación del comportamiento celular inducido por un número de citoquinas y son componentes cruciales de diversas vías de transducción de señales que gobiernan la supervivencia, proliferación, diferenciación y apoptosis celulares. La sobre-activación de las quinasas JAK ha estado implicada en tumorigénesis. En 2005, se identificó una mutación recurrente en JAK2 (JAK2V617F) que condujo a una JAK2 constitutivamente activa en un gran número de pacientes con trastornos mieloproliferantes, que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

Se han descrito numerosos inhibidores selectivos de las quinasas de la familia SRC, tales como SU6656, Dasatinib, WO 99/61444 (Warner-Lambert Company) proporcionando heterociclos bicíclicos que son útiles para tratar trastornos proliferantes celulares, tales como cáncer y restenosis, así como angiogénesis y aterosclerosis o WO 2007/088014 (F. Hoffmann La Roche AG) e inhibidores selectivos de JAK, tales como piridona 6, AG490 o los descritos en WO 2009/054941 (Merck & Co., Inc), WO 2009/029998 (Cytopia Research PTY LTD) o WO/2008/157208 (Incyte Corporation). Las SFK también median vías de crecimiento de STAT en varios cánceres. Xi, S., Zhang, Q., Dyer, K. F., Lerner, E. C, Smithgall, T. E., Gooding, W. E., Kamens, J., and Grandis, J. R., *Src kinases Mediate STAT Growth Pathways in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, J Biol Chem,* 278: 31574-31583, 2003. Por lo tanto, existe una necesidad importante de composiciones farmacéuticas y/o métodos de tratamiento para cáncer que inhibirán SFK y STAT.

El documento WO 2005/034869 describe inhibidores de tirosina quinasas para el tratamiento de cáncer que son derivados de 7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidina.

Sin embargo, existe una necesidad adicional de desarrollar un inhibidor de múltiples quinasas dianas. Un compuesto único que inhibe una combinación de varias dianas, tales como las SFK y las JAK, ofrece la ventaja de inhibir simultáneamente varias vías de transducción de señales clave, interfiriendo así con numerosos procesos oncogénicos, mientras facilita el tratamiento y mejora el confort de los pacientes. Por lo tanto, sería deseable generar moléculas pequeñas inhibitoras de quinasas capaces de inhibir simultáneamente las SFK (en particular c-SRC) y las JAK.

Por la combinación de una actividad inhibitoria dual, tales como las SFK (en particular c-SRC) y las JAK, en una sola molécula, la ventaja reside en: (i) reducir los riesgos relacionados con la toxicidad fuera de la diana encontrada cuando se administran dos inhibidores diferentes de quinasa dirigidos a las SFK (en particular c-SRC) y a las JAK; (ii) reducir los costos de tratamiento; (iii) aumentar el cumplimiento por los pacientes; y (iv) bloquear simultáneamente vías paralelas de activación de la vía de STAT3 que conducirá a una mejor respuesta antitumoral. Además, dado que el estado de la activación de STAT3 puede monitorizarse a través de tipos tumorales, podría utilizarse un inhibidor de múltiples quinasas dianas SFK (en particular c-SRC) y JAK en varios tipos de enfermedades con base en el estado de STAT3 en tales tumores.

Por consiguiente, la presente invención pretende proporcionar compuestos que inhiban simultáneamente varias vías de transducción de señales claves especialmente dirigidas hacia el estado de activación de STAT3. Tales compuestos tiene la ventaja inesperada de presentar cualquiera de:

- una inhibición para el bloqueo eficaz de STAT3 que sigue a la inhibición de c-Src y JAK2;
- una inhibición de la fosforilación de STAT3 por transferencia de Western en células, preferiblemente con una $CI_{50} \leq 500$ nM;
- 5 - en un modelo de xenoinjerto establecido por el uso de A431 y A549 (líneas celulares positivas a STAT3), una inhibición del crecimiento (>60%) de tumores establecidos a una dosis inferior a la dosis máxima tolerada (MTD) con clara respuesta a la dosis (con la dosis más elevada próxima a MTD) y una inhibición de la fosforilación de STAT3 en tumores.

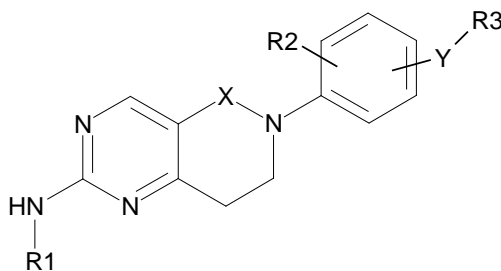
Los compuestos de la invención representan compuestos que muestran un buen compromiso particular e inesperado entre estos 3 criterios.

10 **Sumario de la invención**

Este objetivo ha sido logrado por los Solicitantes, quienes sorprendentemente generaron nuevas moléculas pequeñas inhibidoras de las quinasas c-SRC, JAK-1, JAK-2.

- 15 La presente invención proporciona compuestos que afectan a la vía de STAT3. Los compuestos de la invención son útiles como composiciones farmacéuticas, por ejemplo cuando está indicada la modulación de la vía de STAT3 para el tratamiento de varias enfermedades humanas, tales como cáncer y/o enfermedades autoinmunitarias.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura:



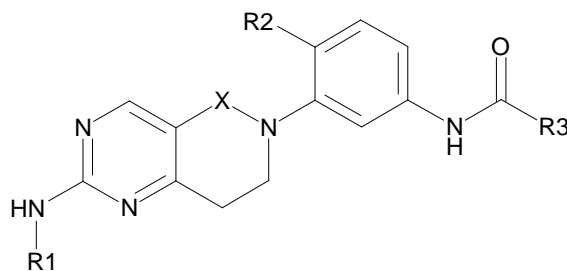
(I)

donde

- 20 R1 es H, arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo o heterociclilalquilo sustituido,
X es CH₂ o C=O
R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CF₃ u O-alquilo (C₁-C₆)
Y es -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, -NH-, -NCH₃-CO-, -NHCH₂-, O, -NHCONH- o -NHCOCH₂-
25 R3 es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura:



(II)

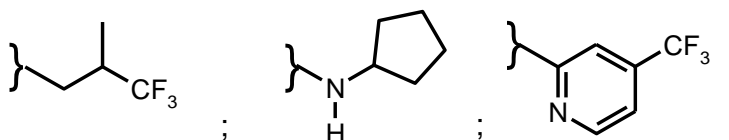
- 30 donde

R1 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenilo sustituido, piridina o piridina sustituida, preferiblemente R1 es fenilo sustituido o piridina sustituida,

X es CH₂ o C=O

R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno u O-alquilo (C₁-C₆), preferiblemente R2 es H, CH₃, Cl o F

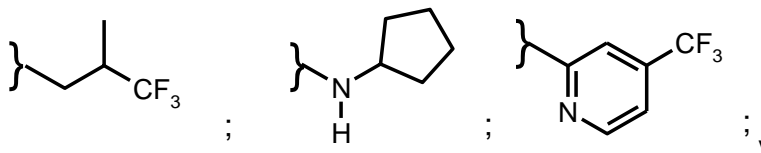
5 R3 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,



y donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo de C₁-C₄ sustituido con halo o nitrilo, -O-alquilo (C₁-C₄), halógeno;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



fenilo sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende Cl, F, Br y CH₃.

15 La presente invención también abarca los compuestos de la invención para uso en terapia y para uso en un método para tratar enfermedades asociadas con la activación de la vía de STAT3, a través de la inhibición de múltiples c-SRC y JAK2 dianas.

Preferiblemente, las enfermedades asociadas con la activación de la vía de STAT3 son cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades óseas y enfermedades hematológicas.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda los compuestos de la invención y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras de los dibujos

La **Figura 1** muestra la actividad de inhibición de los compuestos de la invención en comparación con Taxol®.

La **Figura 2** muestra la actividad de inhibición de los compuestos de la invención en comparación con Taxol®.

25 La **Figura 3** muestra la inhibición del crecimiento tumoral de los compuestos de la invención en comparación con Erlotinib.

La **Figura 4** muestra la inhibición de STAT fosforilada (pSTAT) en la Tirosina 705 en tumores de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

30 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado comúnmente comprendido por los expertos en la técnica a la que pertenece el contenido de la presente invención. Como se usan en la presente memoria, las siguientes definiciones se ofrecen para facilitar la comprensión de la presente invención. En caso de conflicto, primará la presente memoria descriptiva, que incluye definiciones.

35 El término "comprende" se utiliza en general en el sentido de inclusión, es decir para significar que se permite la presencia de una o más características o componentes.

Como se usa en la parte descriptiva y en las reivindicaciones, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos

alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada) y alternativamente, aproximadamente 20 o menos, por ejemplo, de 1 a 6 carbonos.

- 5 Asimismo, "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o fusionado o espiro policíclico, que preferiblemente contiene de 3 a 10 carbonos por anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos, tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos, tal como decalina, y sistemas policíclicos, tal como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.
- 10 El término "alquilos sustituidos" se refiere a restos de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que los restos sustituidos en la cadena hidrocarbonada pueden estar sustituidos en ellos mismos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como también éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CN y similares. A continuación, se describen alquilos sustituidos ilustrativos. Los cicloalquilos pueden además estar sustituidos con alquilos, alquenilos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CN y similares.
- 15
- 20

25 El término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema anular de 3 a 10 miembros no aromático, parcialmente no saturado o completamente saturado, que incluye anillos individuales de 3 a 8 átomos y sistemas anulares bi- o tri-cíclicos que pueden incluir anillos de arilo o heteroarilo aromáticos de seis miembros fusionados a un anillo no aromático. Estos anillos heterocicloalquilo incluyen los que tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en los cuales los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con sustituyentes tales como alquilo, carbonilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo y similares. Los heterociclos representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahydrofurilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

30

35 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

40 Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene al menos un enlace doble o triple, respectivamente. El término "alquilenilo" se refiere a un radical orgánico formado a partir de un hidrocarburo alifático no saturado; "alquilenilo" denota una cadena de carbono acíclica que incluye un enlace doble carbono-carbono.

El término "nitro" se refiere a -NO₂.

El término "halógeno" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término "sulfhidrilo" se refiere a -SH.

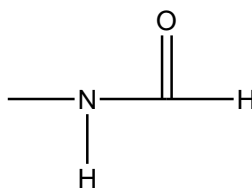
45 El término "hidroxilo" significa -OH.

El término "sulfonilo" se refiere a -SO₂.

50 Los términos "amina" y "amino" se refieren a aminas no sustituidas y sustituidas (-NH₂). La amina sustituida puede estar sustituida en una o ambas posiciones de hidrógeno con, por ejemplo, un alquilo, un alquenilo, un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo o un heterociclo. Así, el término "alquilamina" incluye un grupo amino, de acuerdo con lo definido anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo.

El término "amido" se refiere a un carbonilo sustituido con amino (-CONH₂-), donde el resto de amina puede estar sustituido en una o ambas posiciones de hidrógeno con, por ejemplo, un alquilo, un hidroxialquilo, un alquenilo, un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocicloalquilalquilo o un heterociclo.

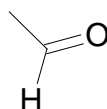
El término "acilamino" puede estar representado por la fórmula general:



donde una o ambas posiciones de hidrógeno pueden estar sustituidas con, por ejemplo, un alquilo, un alquenilo, un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo o un heterociclo.

5 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un radical de azufre unido al mismo. En ciertas realizaciones, el resto de "alquiltio" se representa por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo o -S-alquinilo. Los grupos alquiltio ilustrativos incluyen metiltio, etiltio y similares.

El término "carbonilo" se refiere a la fórmula general:



10 donde el átomo de hidrógeno puede estar sustituido con, por ejemplo, un alquilo, un alquenilo, un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo o un heterociclo.

15 El término "arilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un sistema anular aromático mono-, bi- u otra forma multi-carbocíclica. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido, cicloalquil-sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, heterociclil-carbonilo, heterociclil-alcoxi, heterocicloalquilalquilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, -CF₃, -CN o similares. El término "arilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, heterocicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos y/o arilos. Los grupos arilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, antraceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo, así como también restos carbocíclicos o heterocíclicos benzofusionados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo, benzo[1,3]dioxoliilo, benzo[1,4]dioxiniilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático de 5-15 miembros mono-, bi- u otra forma multi-cíclica, que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heteroarilos también pueden fusionarse a anillos no aromáticos. El anillo heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN o similares. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, acridiniilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carboliniilo, cinoliniilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indoliziniilo, indolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, isoquinoliniilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantroliniilo, fenarsaziniilo, fenaziniilo, fenotiaziniilo, fenoxaziniilo, ftalaziniilo, pteridinilo, puriniilo, piraziniilo, pirazolilo, pirazilo, piridaziniilo, piridinilo, pirimidililo, pirimidilo, pirrolilo, quinoliniilo, quinoliziniilo, quinoxaloliilo, quinoxaloliilo, quinazoliniilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triaziniilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo y similares. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, pero sin limitación, un anillo aromático monocíclico, donde el anillo comprende 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

El término "carbociclo" es reconocido en la técnica y se refiere a un anillo aromático o no aromático donde cada átomo del anillo es carbono.

40 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que de cómo resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitativos de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

45 El término "alcoxi" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o ramificada unido a un átomo de oxígeno que está unido a una estructura nuclear. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 3-metil-butoxi y similares.

El término "haloalquilo" y "haloalcoxi" significa alquilo o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde los grupos alquilo o alcoxi son como los definidos anteriormente. El término "halo" se utiliza en la presente memoria en forma intercambiable con el término "halógeno" para significar F, Cl, Br o I. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, 1-bromoetoxi y similares.

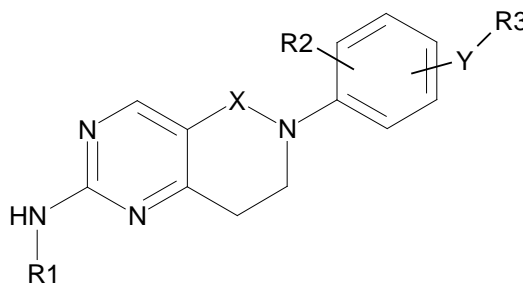
El término "heterociclilcarbonilo" o "heterociclilalcoxi" significa carbonilo o alcoxi, según el caso, unido a un grupo heterociclilo, donde los grupos alcoxi y heterociclilo son como los definidos anteriormente.

El término "heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical anular heterocíclico directamente unido a un grupo alquilo. El radical heterociclilo o heterocicloalquilo definido anteriormente puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que de cómo resultado la creación de una estructura estable.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido" como se usa en la presente memoria se refiere a la sustitución con uno o más o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquino sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida.

Los términos orto, meta y para se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura:



(I)

donde

R1 es H, arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo o heterociclilalquilo sustituido,

X es CH₂ o C=O

R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CF₃ u O-alquilo (C₁-C₆)

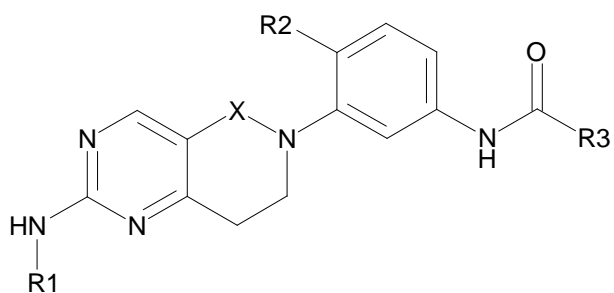
Y es -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂-, -NH-, -NCH₃-CO-, -NHCH₂-, O, -NHCONH- o -NHCOCH₂-

R3 es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, Y es -NHCO-.

De acuerdo con una realización particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura:



(II)

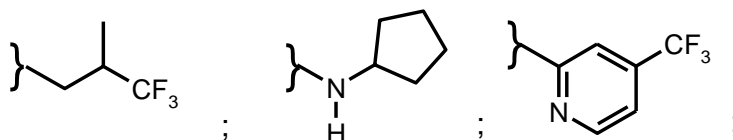
donde

R1 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenilo sustituido, piridina o piridina sustituida,

5 X es CH₂ o C=O

R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno u O-alquilo (C₁-C₆),

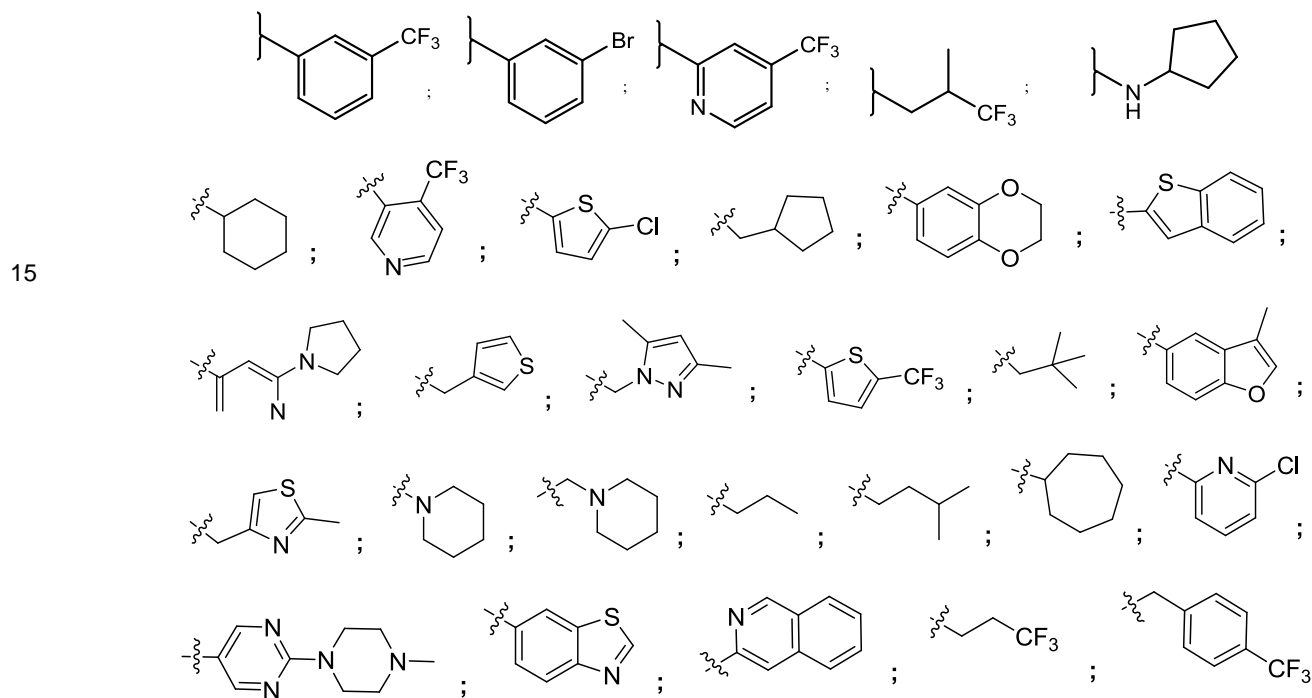
R3 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,



10 y donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo de C₁-C₄ sustituido con halo o nitrilo, -O-alquilo (C₁-C₄), halógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

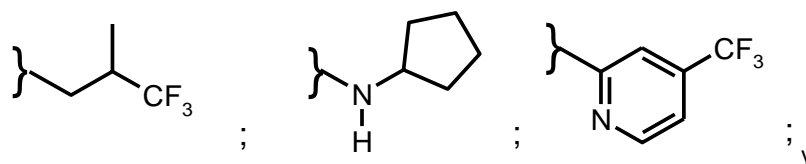


Preferiblemente, R1 es fenilo sustituido o piridina sustituida.

20 Preferiblemente, X es CH₂ o C=O.

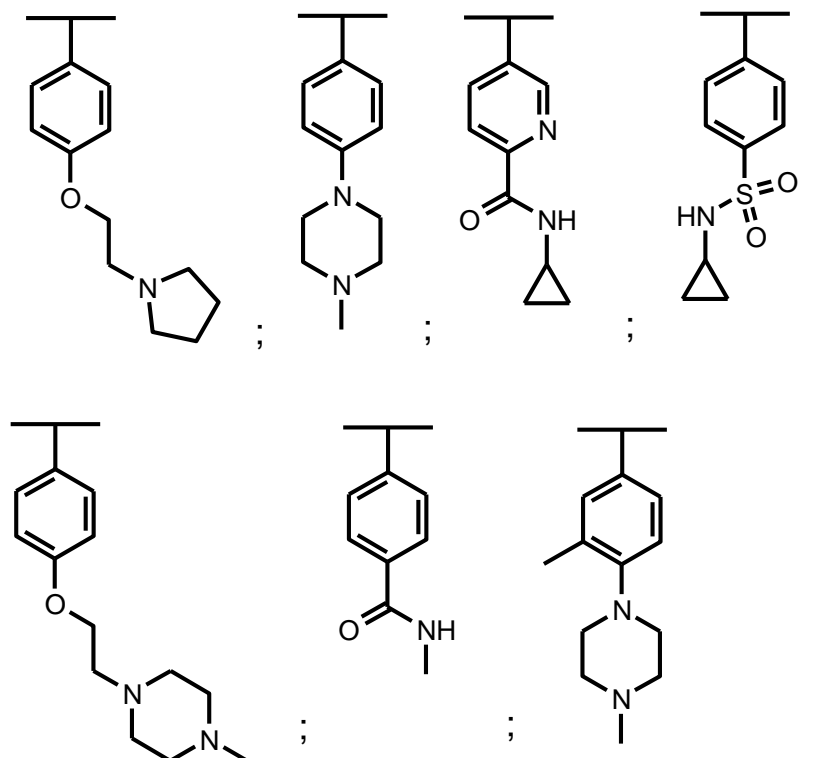
Preferiblemente, R2 es H, CH₂, Cl o F.

Más preferiblemente, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

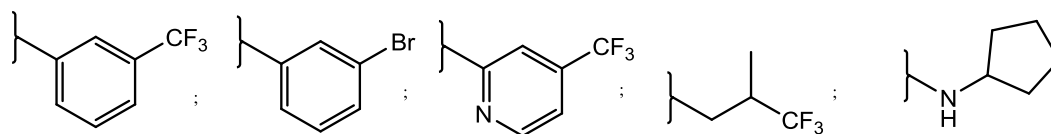


fenilo sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende Cl, F, Br, CF₃ y CH₃.

5 Más preferiblemente, R1 se selecciona del grupo que consiste en:



Incluso más preferiblemente, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



Preferiblemente, la presente invención comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida
- N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida
- 15 Ciclopropilamida del ácido 5-(6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridina-2-carboxílico
- N-{3-[2-(4-Ciclopropilsulfamoil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida
- N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

{4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

4,4,4-Trifluoro-3-metil-N-[4-metil-3-(2-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-butiramida

5 1-Ciclopentil-3-(4-metil-3-[2-[4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-urea

N-(4-Metil-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

10 N-{4-Cloro-3-[2-(4-(ciclopropilcarbamoilmetoxi)fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

N-(4-Cloro-3-[2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

3-Bromo-N-(4-metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-benzamida

15 N-(4-Cloro-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)metil]-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

20 N-(4-Metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

5-{6-[2-Metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-ciclopropilamida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico

25 {4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

30 N-(4-Cloro-3-[2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

N-{4-Cloro-3-[2-(4-(ciclopropilcarbamoilmetoxi)fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

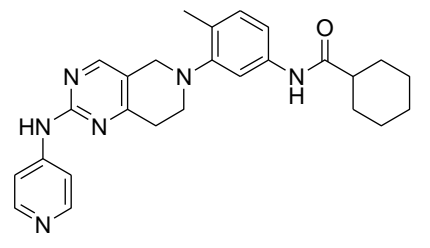
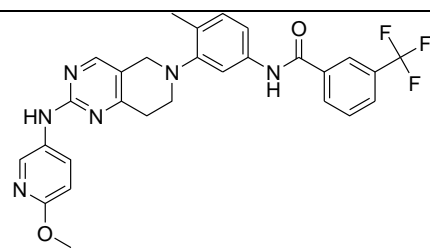
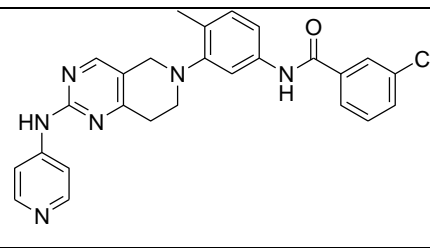
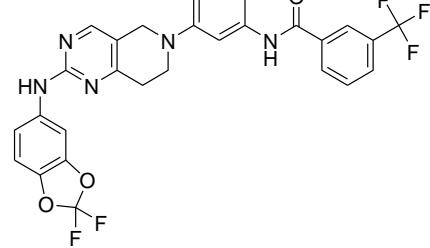
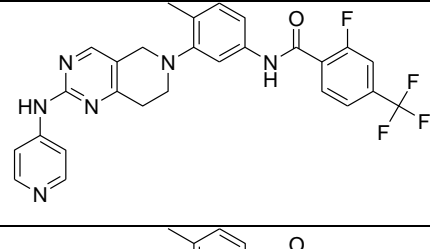
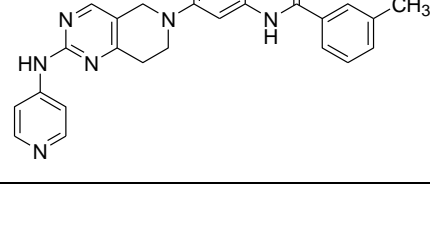
35 Los ejemplos adicionales de los compuestos abarcados por la presente invención incluyen los compuestos de la Tabla 1. La última columna representa el número de ejemplo (Ej) utilizado para la preparación de cada compuesto que aparece en la siguiente tabla.

Tabla 1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
1		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15-8,0 (m, 3H), 7,9-7,76 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 428,0 (M+1)	N-[3-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1
6		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,5 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32-8,29 (s ancho, 1H), 8,29-8,23 (d, 1H), 8,0-7,95 (m, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,7-7,62 (m, 2H), 7,46-7,36 (s ancho, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,0-3,88 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,16 (s, 3H) EM: m/z 442,2 (M+1)	N-[3-(2-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	3
7		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,4-9,1 (s ancho, 1H), 8,95-8,85 (m, 2H), 8,2-8,0 (m, 2H), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 5H), 7,2-7,1 (d, 1H), 6,9-6,8 (d, 2H), 4,4-4,3 (t, 2H), 4,05-3,7 (m, 4H), 3,5 (t, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 3,05-2,9 (m, 2H), 2,2-2,0 (m, 4H), 1,95 (s, 3H) EM: m/z 631,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
8		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,29-8,18 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,78-7,7 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,23-6,96 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,1 (t, 2H) EM: m/z 428,1 (M+1)	N-[3-(2-Amino-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	3
9		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 12,5-12,2 (s ancho, 1H), 11,9 (s, 1H), 8,16-8,12 (s ancho, 1H), 8,1-8,04 (m, 1H), 8,0-7,96 (s ancho, 1H), 7,86-7,8 (m, 1H), 7,76-7,72 (s ancho, 1H), 7,7-7,58 (m, 2H), 7,24-7,22 (s ancho, 1H), 7,16-7,1 (m, 1H), 6,9-6,86 (m, 2H), 4,4-4,3 (t, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,0-3,7 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,1 (m, 4H) EM: m/z 617,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
14		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,75-7,7 (s ancho, 1H), 7,68-7,6 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 538,1 (M+1)	N-{3-[2-(4-Cloro-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	1
15		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,1-8,9 (m, 1H), 8,35-8,14 (m, 5H), 7,76-7,66 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,16-7,04 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 505,0 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
16		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,5-7,4 (s ancho, 1H), 7,3-7,15 (m, 2H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,75 (t, 2H) EM: m/z 414,1 (M+1)	N-[3-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1
17		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,4 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 8,0-7,76 (m, 1H), 7,9-7,74 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,38-7,3 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,6-3,49 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 2H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,75-2,7 (m, 2H), 2,6-2,55 (m, 2H), 2,45-2,4 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,9 (s, 3H) EM: m/z 630,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
18		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,3-8,16 (m, 3H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,64-7,78 (m, 2H), 7,48-7,2 (m, 4H), 6,84-6,92 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,1-2,9 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 573,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
19		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,3-7,18 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,2 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,5 (q, 2H), 0,87 (t, 3H) EM: m/z 456,1 (M+1)	N-[3-(2-Propilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
20		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,19-8,04 (m, 3H), 7,9-7,8 (m, 2H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,38-3,28 (t, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 506,1 (M+1)	N-{4-Metil-3-[2-(pirimidin-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	2
21		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,3-8,24 (m, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82-7,58 (m, 4H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,32-3,26 (t, 2H), 3,8-3,0 (t, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 505,0 (M+1)	N-{4-Metil-3-[2-(piridin-2-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	2
22		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,6-7,55 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (q, 2H), 1,0-0,98 (m, 3H) EM: m/z 470,1 (M+1)	N-{4-Metil-3-[2-(propilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1
23		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,8-8,76 (m, 1H), 8,3-8,04 (m, 6H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,68-7,6 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,33 (s, 3H) EM: m/z 504,7 (M+1)	N-{4-Metil-3-[2-(piridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	2
25		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,21-8,12 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,72-7,6 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,25-7,2 (m, 1H), 7,16-7,1 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 539,1 (M+1)	N-{3-[2-(2-Cloro-piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	2
26		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,6-8,5 (m, 2H), 8,48-8,39 (m, 2H), 8,3-8,16 (m, 2H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,78-7,7 (t, 1H), 7,6-7,52 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 4,08-3,9 (m, 1H), 3,58-3,36 (m, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 518,6 (M+1)	N-{4-Metil-3-[5-oxo-2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	4

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
27		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,82-8,74 (s ancho, 2H), 8,54 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 2H), 7,85-7,8 (m, 1H), 7,2-7,1 (m, 1H), 6,9-6,8 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,6-1,49 (m, 2H), 1,44-1,3 (m, 2H) EM: m/z 442,9 (M+1)	{4-Metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	2
29		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,26-7,1 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 535,2 (M+1)	N-{3-[2-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metilfenil}-3-trifluorometilbenzamida	2
30		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,45-8,4 (m, 2H), 8,4-8,2 (s ancho, 2H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,69-7,46 (m, 3H), 7,33-7,19 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,4-3,32 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,33 (s, 3H) EM: m/z 471,0 (M+1)	3-Cloro-N-{4-metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-benzamida	2
31		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,2-8,12 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,26-7,1 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 2H), 4,06 (s, 2 H), 3,3 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 584,1 (M+1)	N-{3-[2-(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metilfenil}-3-trifluorometilbenzamida	2
32		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,5 (s, 1H), 8,47-8,25 (m, 4H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,72-7,6 (m, 3H), 7,3-7,2 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,35 (s, 3H) EM: m/z 523,1 (M+1)	2-Fluoro-N-{4-metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-4-trifluorometilbenzamida	2
34		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,53-8,19 (m, 5H), 7,8-7,6 (m, 3H), 7,45-7,15 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,18-3,1 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 451,0 (M+1)	3-Metil-N-{4-metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-benzamida	2

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
36		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,48-8,42 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 3H), 7,81-7,62 (m, 6H), 7,25-7,2 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,33 (s, 3H) EM: m/z 505,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-4-trifluorometil-benzamida	2
37		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 6,66-6,58 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 5H), 2,86 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 9H) EM: m/z 539,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
38		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,7-7,38 (m, 7H), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,4-3,1 (m, 8H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) EM: m/z 564,2 (M+1)	3-Metoxi-N-(4-metil-3-[2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-benzamida	1
39		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 11,76 (s, 1H), 8,3-8,18 (s ancho, 1H), 8,16-8,04 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,7-7,56 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,76-3,56 (m, 4H), 3,4-3,02 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) EM: m/z 602,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
40		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28-8,16 (m, 3H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,78-7,7 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28-7,2 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,3-3,26 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H) EM: m/z 562,2 (M+1)	N-(3-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
41		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,0-8,92 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,4-8,3 (s ancho, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,35 (s, 3H) EM: m/z 506,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-4-trifluorometil-nicotinamida	2

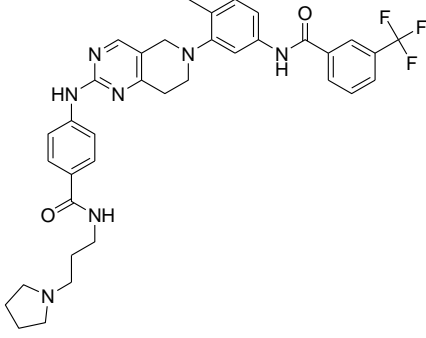
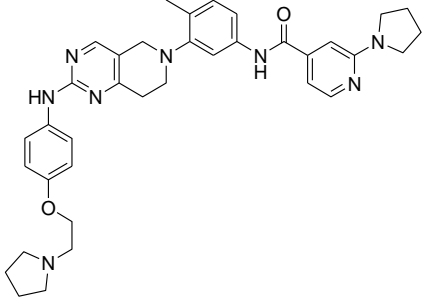
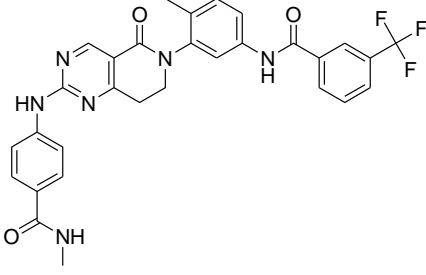
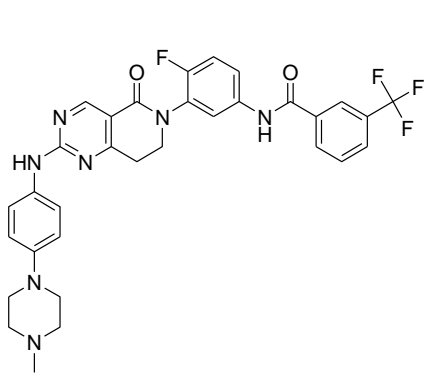
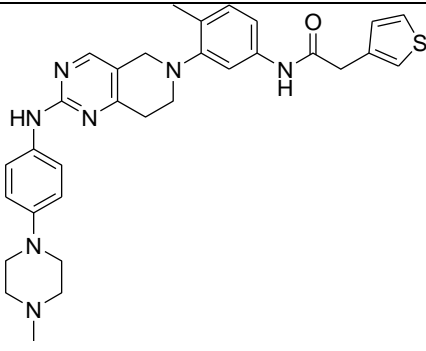
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
42		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,45 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 4H), 7,4 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,06-7,0 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 477,0 (M+1)	{4-Metil-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	2
43		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,3-8,16 (m, 3H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,82-7,7 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,38-7,2 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,67-3,48 (m, 4H), 3,2-2,9 (m, 8H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 620,2 (M+1)	N-(3-{2-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
44		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,92-2,86 (s, 2H), 2,45-2,32 (m, 9H), 2,26-2,20 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (s, 10H) EM: m/z 646,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida	1
45		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,3-8,14 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,83-7,61 (m, 4H), 7,61-7,52 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,95-3,25 (m, 3H), 3,7-3,55 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) EM: m/z 616,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
46		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,8-7,59 (m, 4H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,25-6,9 (m, 5H), 4,08 (s, 2H), 3,35-3,0 (m, 8H), 2,9-2,72 (s ancho, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 634,2 (M+1)	N-(3-{2-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-4-metil-fenil)-2-metil-3-trifluorometil-benzamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
47		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,25-7,1 (m, 3H), 7,03-6,9 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,5 (s, 1H), 3,3 (t, 2H), 3,35-3,25 (m, 6H), 2,7-2,56 (m, 7H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) EM: m/z 633,9 (M+1)	N-(3-(2-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-3-trifluorometil-benzamida	1
48		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,6 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,9-9,7 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,3-8,2 (m, 1H), 8,04-7,14 (m, 5H), 7,52-7,4 (m, 2H), 7,2-7,06 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,28-3,12 (m, 4H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H) EM: m/z 620,1 (M+1)	N-(3-(2-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
49		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36-8,2 (m, 3H), 7,98-7,66 (m, 5H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 5H), 3,31-3,21 (m, 4H), 3,1-3,02 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) EM: m/z 616,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-(2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
50		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,3-8,2 (m, 2H), 8,0-7,9 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 1H), 4,1-3,9 (m, 4H), 3,2-3,0 (m, 4H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H) EM: m/z 653,9 (M+1)	N-(4-Cloro-3-(2-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
51		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,3-7,04 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,2-3,02 (m, 7H), 2,95-2,65 (m, 7H), 2,35-2,12 (m, 6H), 1,91 (s, 2H), 1,85-1,45 (m, 6H), 1,03-1,01 (m, 2H) EM: m/z 540,3 (M+1)	2-Ciclopentil-N-(4-metil-3-(2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-acetamida	1

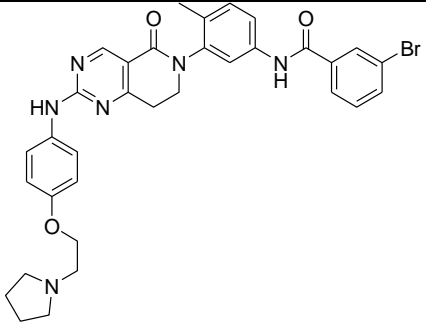
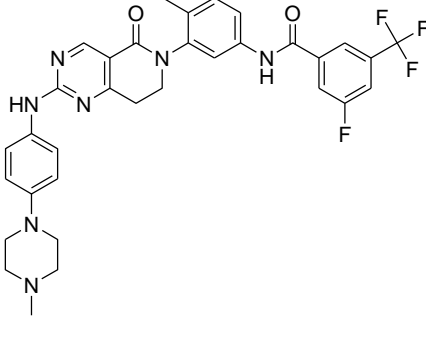
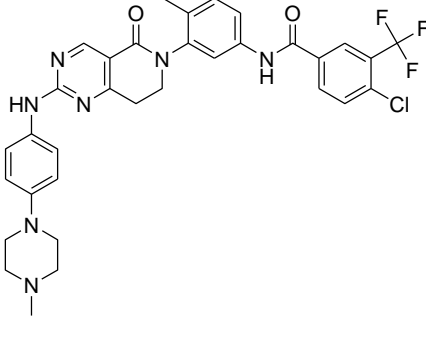
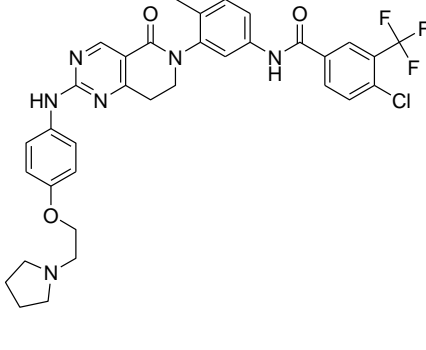
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
52		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,4 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,4-8,2 (m, 3H), 8,02-7,7 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 7,52-7,44 (d, 1H), 7,25-7,16 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 3,0 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,88 (s, 1H) EM: m/z 561,0 (M+1)	N-{3-[2-(4-(Metilamino-carbonil)-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	2
53		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,2-9,6 (m, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,4-8,2 (m, 2H), 7,75-7,4 (m, 6H), 7,2-7,1 (m, 1H), 7,02-6,9 (m, 3H), 4,3 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,28-3,1 (m, 5H), 3,0-2,8 (m, 7H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 591,3 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina-6-carboxílico	1
54		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,2-7,54 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 4H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,82-2,7 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 630,1 (M+1)	4-Metil-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometilbenzamida	3
55		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,85-7,42 (m, 7H), 7,4-7,28 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,1-3,95 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 3H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,3-2,9 (m, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 630,2 (M+1)	2-Metil-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometilbenzamida	3
56		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,35-8,12 (m, 3H), 7,96-7,83 (m, 1H), 7,78-7,61 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,6-3,55 (m, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,12-2,95 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 6H) EM: m/z 616,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometilbenzamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
57		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,3-8,15 (m, 3H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,75-7,65 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,25-7,1 (m, 3H), 6,7-6,55 (m, 1H), 4,1-4,05 (s, 2H), 3,35-3,2 (m, 6H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,7-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 601,9 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
58		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,12-8,08 (t, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,5-7,4 (m, 1H), 7,38-7,3 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,15-4,0 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) EM: m/z 625,8 (M+1)	3-Bromo-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3
59		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-7,98 (m, 2H), 7,69-7,44 (m, 6H), 7,25-7,15 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,12 (q, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 5H), 3,1-3,02 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) EM: m/z 590,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	1
60		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,06-7,98 (s ancho, 1H), 7,92-7,78 (m, 2H), 7,72-7,48 (m, 4H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,24-7,06 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,36-3,16 (m, 6H), 3,06-2,95 (m, 3H), 2,76-2,62 (m, 4H), 2,5-2,25 (d, 7H) EM: m/z 612,1 (M+1)	3-Bromo-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	1
61		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (d, 1H), 8,26-8,05 (m, 4H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,7-7,58 (m, 2H), 7,52-7,4 (m, 2H), 7,3-7,15 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,4-3,22 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 518,8 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-(2-metil-piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
62		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (m, 3H), 7,94-7,62 (m, 5H), 7,42-7,3 (m, 2H), 7,28-7,2 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 4,05 (d, 4H), 3,2-3,0 (m, 7H), 2,9 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 616,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
63		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,2 (s, 1H), 8,4-8,18 (m, 4H), 8,04-7,74 (m, 5H), 7,68-7,42 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 6,54-6,44 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 5H), 3,22-3,1 (m, 8H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 9H) EM: m/z 632,0 (M+1)	N-(3-{2-[2-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
64		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,23-8,06 (m, 3H), 7,84-7,59 (m, 3H), 7,56-7,41 (m, 3H), 7,3-7,2 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,11-2,94 (m, 9H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H) EM: m/z 629,8 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
65		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15-10,0 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,7-7,55 (m, 3H), 7,5-7,4 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,05-6,95 (d, 2H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 4H), 3,3-3,1 (m, 4H), 3,1-2,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,3-2,2 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,8-1,4 (m, 9H), 1,3-1,1 (m, 4H) EM: m/z 554,2 (M+1)	2-Ciclopentil-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-acetamida	3
66		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,3-8,2 (m, 2H), 8,0-7,78 (m, 2H), 7,65-7,4 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 8H) EM: m/z 602,1 (M+1)	3,4-Dicloro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	1

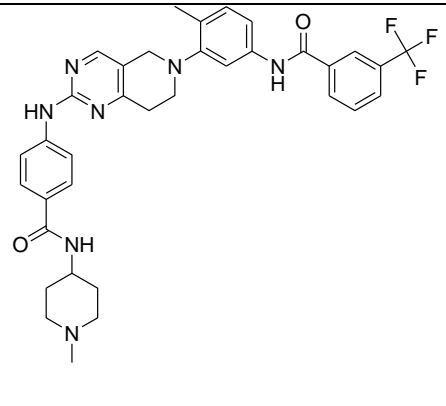
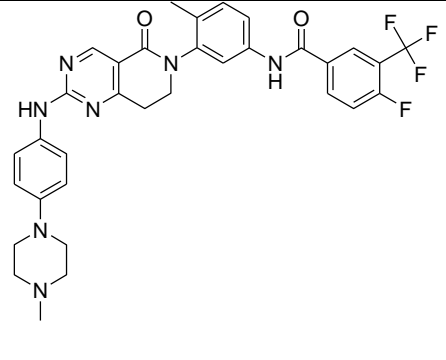
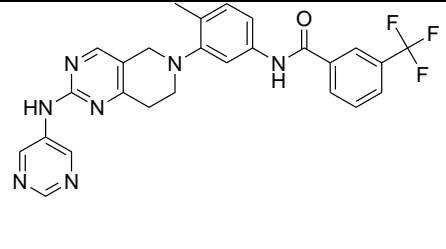
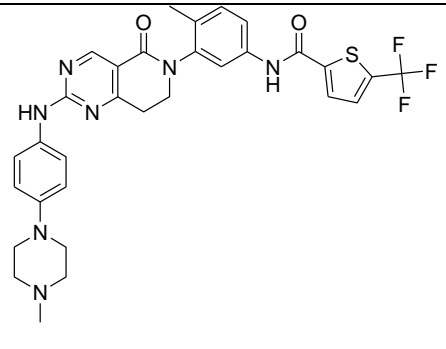
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
67		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 8,5-8,2 (m, 3H), 8,05-7,7 (m, 5H), 7,68-7,42 (m, 2H), 7,25-7,15 (d, 1H), 4,05-4,0 (s ancho, 2H), 3,35-3,15 (m, 4H), 3,05-2,95 (s ancho, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,0-1,6 (m, 13H) EM: m/z 658,2 (M+1)	N-{3-[2-(4-(3-Pirrolidin-1-il-propilaminocarbonil)-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	2
68		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,2-8,05 (m, 2H), 7,66-7,49 (m, 3H), 7,4-6,8 (m, 6H), 4,4-4,2 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 6H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,2-1,9 (m, 12H) EM: m/z 619,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-2-pirrolidin-1-il-isonicotinamida	2
69		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,5 (d, 2H), 8,4-8,2 (m, 3H), 8,0-7,6 (m, 9H), 7,4-7,2 (d, 1H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 4H), 2,2-2,1 (s, 3H) EM: m/z 575,1 (M+1)	N-[4-Metil-3-(5-oxo-2-(4-metilaminocarbonil)-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	4
70		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,2-8,8 (d, 2H), 8,3-7,9 (m, 2H), 7,9-7,3 (m, 7H), 7,2-6,8 (m, 3H), 4,1-3,8 (t, 2H), 3,4-3,2 (m, 4H), 3,2-3,0 (t, 2H), 2,9-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H) EM: m/z 620,1 (M+1)	N-(4-Fluoro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
71		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,1 (s, 1H), 7,6-7,36 (m, 4H), 7,3-7,03 (m, 4H), 7,02-6,92 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 4H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 554,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-2-tiofen-3-il-acetamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
72		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 1H), 7,96-7,48 (m, 7H), 7,4-7,3 (m, 1H), 7,0 (d, 2H), 4,15-3,96 (m, 1H), 3,94-3,8 (m, 1H), 3,26-3,1 (m, 6H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,8 (s, 6H) EM: m/z 615,3 (M+1)	3-(Ciano-dimetil-metil)-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3
73		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,9 (d, 3H), 6,09 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,78-3,52 (m, 4H), 3,38-3,02 (m, 8H), 2,86 (s, 4H), 2,42 (d, 7H), 2,22 (s, 3H) EM: m/z 566,1 (M+1)	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-acetamida	1
75		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,25-8,4 (m, 2H), 7,82-7,9 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 3H), 7,25-7,35 (dd, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,6-3,92 (m, 6H), 2,5 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 6H) EM: m/z 644,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometilbenzamida	4
76		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,1 (d, 2H), 8,1-8,3 (m, 2H), 7,5-7,9 (m, 5H), 7,0-7,5 (m, 5H), 3,3-4,2 (m, 6H), 3,0-3,3 (d, 2H), 2,1-2,45 (m, 7H), 1,7-1,8 (s, 4H), EM: m/z 658,0 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometilbenzamida	4
77		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,36-8,12 (m, 2H), 8,05-7,66 (m, 9H), 7,66-7,50 (m, 1H), 7,45-7,22 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 3H), 3,6-3,4 (s ancho, 3H), 2,4-2,2 (s, 4H), 2,2-1,8 (m, 11H) EM: m/z 672,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-(5-oxo-2-(4-(3-(pirrolidin-1-il)propilcarbamoil)fenilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	4

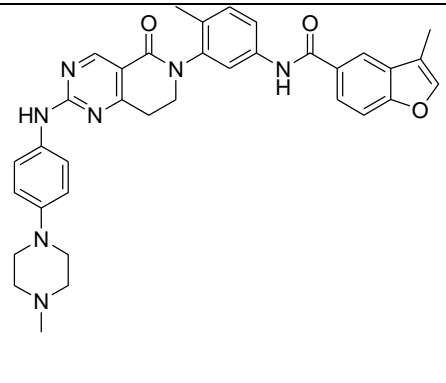
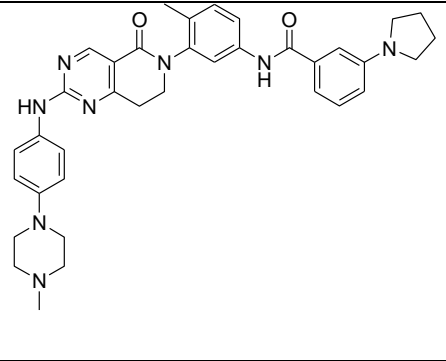
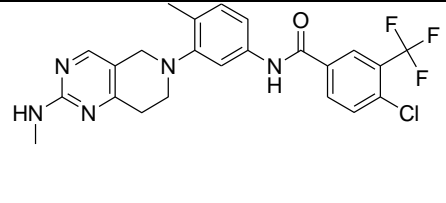
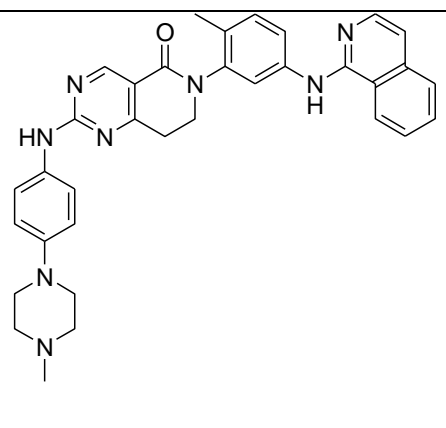
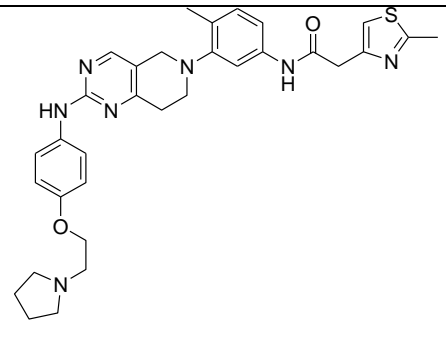
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
78		<p>RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,02-8,70 (s ancho, 1H), 8,26-8,02 (m, 1H), 8,02-7,18 (m, 8H), 7,18-6,80 (m, 2H), 4,4-4,2 (s ancho, 2H), 4,1-4,0 (s ancho, 2H), 3,62-3,42 (s ancho, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,1-1,9 (m, 9H)</p> <p>EM: m/z 642,9 (M+2)</p>	3-Bromo-N-(4-metil-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-benzamida	3
79		<p>RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,95-8,65 (s ancho, 1H), 8,2-7,9 (m, 2H), 7,8-7,5 (m, 5H), 7,45-7,25 (d, 1H), 7,15-6,90 (d, 2H), 4,2-3,8 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 6H), 2,75-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,2 (s, 3H)</p> <p>EM: m/z 634,1 (M+1)</p>	3-Fluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-5-trifluorometil-benzamida	3
80		<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 1H), 7,65-7,45 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,1-6,9 (m, 3H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,4-3,0 (m, 6H), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (s, 3H)</p> <p>EM: m/z 650,1 (M+1)</p>	4-Cloro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
81		<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,30-8,82 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,10-7,88 (m, 1H), 7,7-7,3 (m, 6H), 7,08-6,74 (m, 3H), 4,25-3,99 (m, 2H), 3,99-3,52 (m, 2H), 3,3-2,8 (m, 4H), 2,80-2,52 (s ancho, 3H), 1,85-1,7 (m, 8H)</p> <p>EM: m/z 664,9 (M+1)</p>	4-Cloro-N-(4-metil-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3

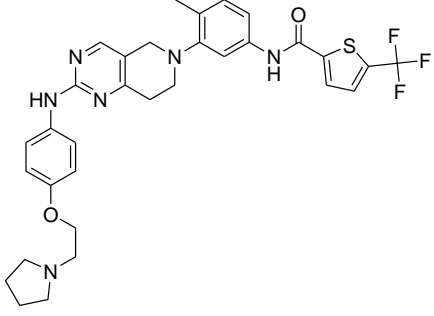
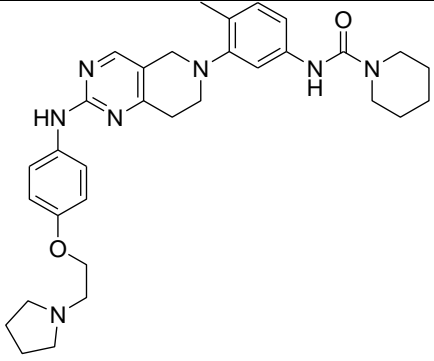
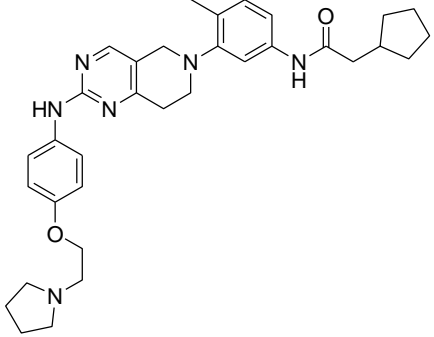
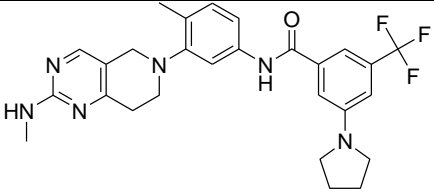
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
82		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,6-8,4 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,78-7,48 (m, 4H), 7,38-7,18 (m, 4H), 7,18-6,88 (m, 2H), 4,08-3,90 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 6H), 2,72-2,52 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) EM: m/z 650,1 (M+1)	2-Cloro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida	3
83		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,48-8,32 (m, 1H), 8,3-8,02 (m, 3H), 8,0-7,54 (m, 5H), 7,4-7,05 (s, 4H), 4,1 (s, 2H), 3,43-3,21 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 5H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 562,1 (M+1)	Metilamida del ácido 5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico	2
84		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,0 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,45-7,09 (m, 5H), 6,96 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,1-3,82 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,42-3,0 (m, 8H), 2,6 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,1-1,89 (m, 7H) EM: m/z 685,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzamida	3
85		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 10,59 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,79-7,51 (m, 4H), 7,3 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 4,1-3,9 (s, 2H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,2-2,9 (m, 8H), 2,24-2,0 (m, 6H) EM: m/z 693,9 (M+1)	3-Bromo-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida	3
86		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,9-7,1 (m, 8H), 7,1-6,76 (m, 2H), 4,82-4,12 (m, 2H), 4,05-3,6 (m, 2H), 3,2-2,9 (s, 6H), 2,2 (d, 8H), 1,7-1,1 (s, 9H) EM: m/z 604,2 (M+1)	<i>terc</i> -Butil-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
87		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,00-9,65 (s ancho, 1H), 9,25-8,85 (s ancho, 1H), 8,7-8,3 (s ancho, 2H), 8,1-7,8 (s ancho, 1H), 7,7-7,3 (m, 5H), 7,15-6,85 (m, 3H), 4,0-3,4 (m, 2H), 3,4-3,0 (m, 6H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H) EM: m/z 684,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida	3
88		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,8-6,8 (m, 10H), 6,6 (s, 1H), 4,08-3,90 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 7H), 3,35-3,05 (m, 6H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) EM: m/z 608,2 (M+1)	3,5-Dimetoxi-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3
89		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,49-8,2 (m, 1H), 8,19-7,82 (m, 1H), 7,81-7,4 (m, 5H), 7,4-7,19 (m, 1H), 7,1-6,8 (m, 2H), 4,08-3,90 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 6H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) EM: m/z 646,0 (M+3)	3-Bromo-4-fluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3
90		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,30-7,05 (m, 9H), 5,0 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,4-3,15 (m, 2H), 3,15-2,80 (m, 5H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 442,4 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1
91		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,56 (s, 2H), 8,4-7,94 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,04 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 2H), 2,92 (s, 5H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 510,0 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
92		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,4-7,56 (m, 10H), 7,4-7,1 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,1-3,0 (m, 2H), 2,8-2,5 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,9-1,6 (m, 2H), 1,5-1,1 (m, 4H) EM: m/z 644,0 (M+1)	3-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-N-fenil-benzamida	2
93		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ 10,5 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,5-8,25 (m, 2H), 7,8-7,5 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 4,10-3,82 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 3,15-2,98 (m, 6H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 634,0 (M+1)	4-Fluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
94		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,12 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,30-8,02 (m, 2H), 7,97-7,55 (m, 4H), 7,33-7,00 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,31 (s, 3H) EM: m/z 506,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(pirimidin-5-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
95		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,8 (s, 1H), 8,05-7,4 (m, 6H), 7,3 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,12-3,7 (m, 2H), 3,4-3,0 (m, 6H), 2,8-2,5 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 622,1 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico	3

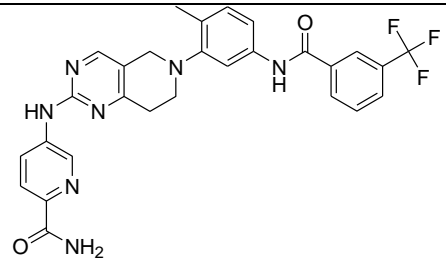
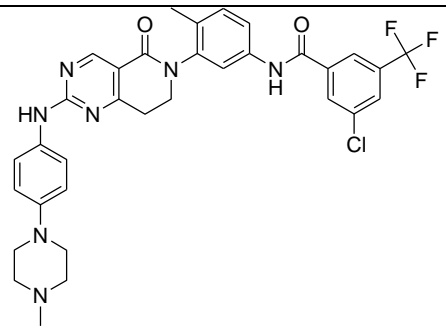
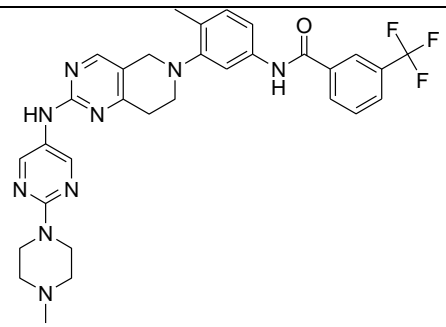
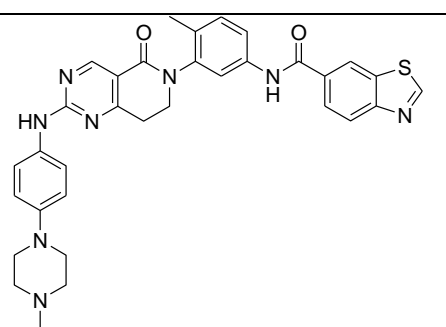
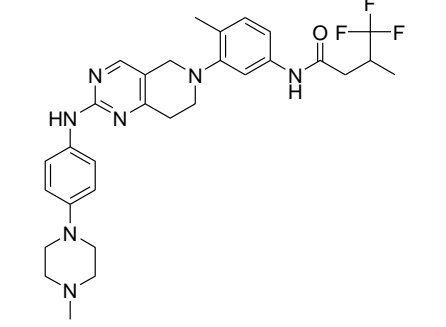
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
96		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 11,4 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8-7,5 (m, 3H), 7,45-6,70 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,18-3,80 (m, 4H), 3,72-2,90 (m, 9H), 2,49-2,00 (m, 8H), 1,4-1,0 (m, 9H) EM: m/z 543,2 (M+1)	3,3-Dimetil-N-(4-metil-3-(2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-butiramida	1
97		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 2H), 8,3-7,96 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,6-7,16 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,2-3,1 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 496,0 (M+1)	N-[3-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-benzamida	1
98		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,4-8,08 (m, 3H), 8,0-7,66 (m, 6H), 7,5-7,06 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,3-3,2 (t, 2H), 3,12-2,9 (m, 2H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 591,1 (M+1)	N-(2-Amino-3-(2-[4-hidroxifenil-amino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
99		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,5 (s, 1H), 8,4-7,00 (m, 13H), 3,9 (s, 2H), 3,7-3,4 (s ancho, 4H), 3,4-2,9 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,0-1,8 (s ancho, 4H) EM: m/z 601,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-(2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
100		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,56 (m, 4H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,24-7,06 (m, 2H), 5,0 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,1-2,9 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 1,4 (s, 9H) EM: m/z 430,1 (M+1)	3-terc-Butil-N-[4-metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-benzamida	1

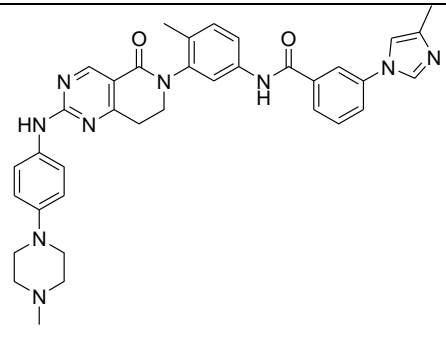
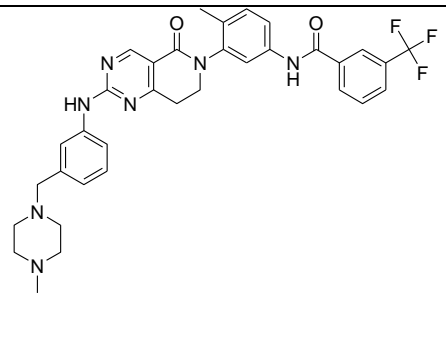
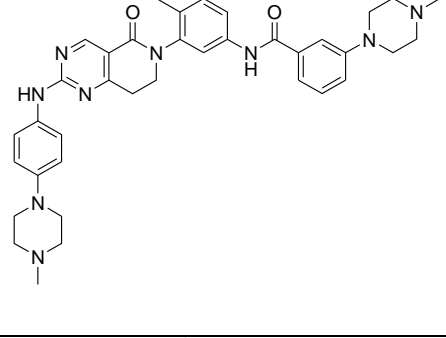
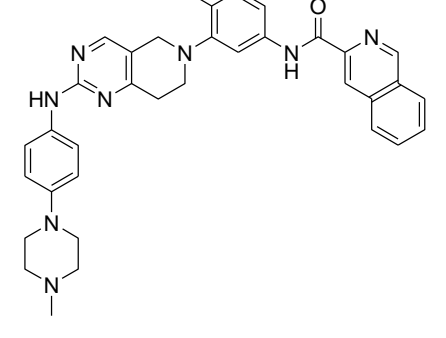
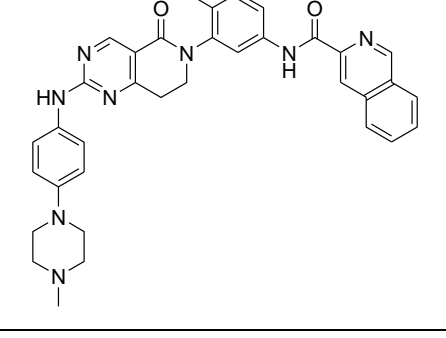
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
101		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,0 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,40 (m, 6H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,05-3,9 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,75-2,55 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,0 (s, 3H) EM: m/z 602,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 3-metil-benzofurano-5-carboxílico	3
102		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72-7,44 (m, 4H), 7,38-7,10 (m, 3H), 7,09-6,90 (m, 4H), 6,7-6,6 (m, 1H), 4,05-3,84 (m, 1H), 3,80-3,62 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 9H), 3,15-2,96 (m, 2H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 3H) EM: m/z 617,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-pirrolidin-1-il-benzamida	3
103		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,34-7,84 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 2H), 7,39-7,04 (m, 3H), 5,2-4,9 (s ancho, 1H), 4,10-3,82 (s, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,09-2,80 (m, 5H), 2,47-2,12 (s, 3H) EM: m/z 476,0 (M+1)	4-Cloro-N-[4-metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	1
104		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1H), 8,12-6,82 (m, 15H), 4,12-3,66 (m, 2H), 3,42-3,00 (m, 6H), 2,75-2,48 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 571,2 (M+1)	6-[5-(Isoquinolin-1-ilamino)-2-metil-fenil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	11
105		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,0 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,15-7,05 (d, 1H), 7,0-6,85 (m, 5H), 4,20-4,05 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,72-2,60 (s ancho, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,75 (s ancho, 4H) EM: m/z 584,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-2-(2-metil-tiazol-4-il)-acetamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
106		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,60-7,42 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,96-6,84 (m, 3H), 4,15-3,95 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,7-2,6 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,0-1,65 (m, 4H) EM: m/z 622,8 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico	1
107		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,60-7,32 (m, 3H), 7,28-7,02 (m, 1H), 7,00-6,72 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 4,28-3,85 (m, 4H), 3,56-2,82 (m, 10H), 2,75-2,50 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,7-1,6 (m, 4H), 1,25 (s, 2H) EM: m/z 556,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido piperidina-1-carboxílico	1
108		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,1 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,25-7,05 (m, 2H), 6,95-6,80 (d, 2H), 4,2-4,1 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,3-3,2 (t, 2H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,85-2,65 (m, 4H), 2,4-2,2 (m, 6H), 1,95-1,50 (m, 11H) EM: m/z 555,2 (M+1)	2-Ciclopentil-N-(4-metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-acetamida	1
109		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42-7,02 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,1-4,83 (s ancho, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,59-3,16 (m, 4H), 3,15-2,82 (m, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 4H), 2,11-1,98 (m, 4H) EM: m/z 510,9 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-benzamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
110		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68-7,44 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 7,08-6,82 (m, 4H), 4,23-4,08 (t, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,1 (s, 2H), 3,0-2,9 (m, 4H), 2,8-2,7 (s ancho, 4H), 2,5-2,6 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,9-1,8 (m, 6H), 1,7-1,6 (m, 4H) EM: m/z 570,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(2-piperolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-2-piperidin-1-il-acetamida	1
111		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,1 (s, 1H), 7,65-6,80 (m, 9H), 4,12 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,2 (t, 1H), 3,1-2,9 (m, 4H), 2,89-2,70 (s ancho, 3H), 2,40-2,22 (m, 5H), 1,97-1,70 (m, 5H), 1,10-0,92 (t, 3H) EM: m/z 515,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(2-piperolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-butiramida	1
112		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,05-6,90 (d, 2H), 4,3-4,2 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,60-3,45 (d, 2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 3,3-3,2 (t, 2H), 3,3-2,9 (t, 2H), 2,50-2,25 (m, 5H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,7-1,5 (m, 3H), 1,4-1,3 (m, 2H), 1,05-0,90 (d, 6H) EM: m/z 543,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(2-piperolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico	1
113		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,1 (s, 2H), 7,05-6,90 (d, 2H), 4,3-4,2 (t, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4-3,3 (t, 2H), 3,3-3,1 (m, 4H), 3,0-2,9 (t, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,1-1,5 (m, 18H) EM: m/z 569,3 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(2-piperolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-amida del ácido cicloheptanocarboxílico	1

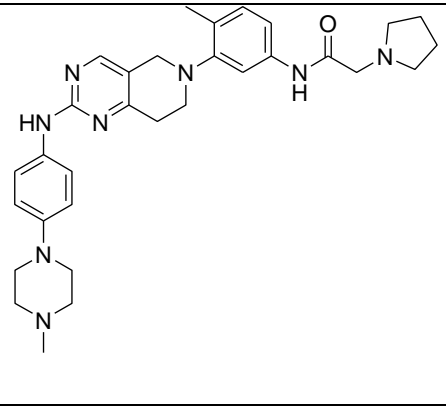
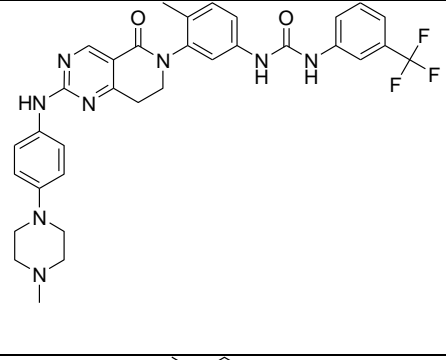
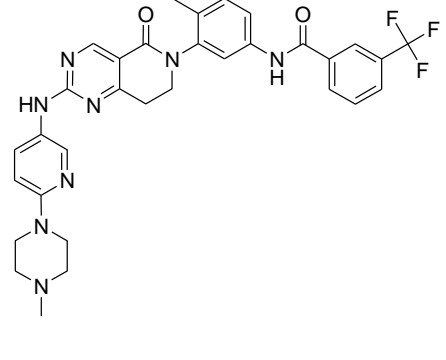
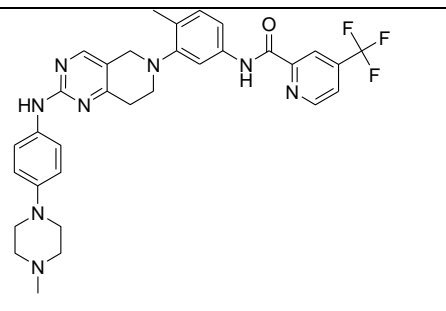
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
114		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,2 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,8-7,6 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,3-7,15 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,9 (s, 3H) EM: m/z 604,1 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	3
115		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,18-7,97 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,05 (m, 2H), 5,1-4,9 (s ancho, 1H), 4,15-3,90 (m, 2H), 3,40-3,15 (m, 2H), 3,15-2,75 (m, 5H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 476,1 (M+1)	3-Cloro-N-[4-metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida	1
116		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,85 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,65-7,46 (m, 4H), 7,43-7,30 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,19-3,95 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 1H), 3,34-3,00 (m, 6H), 2,68-2,55 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 583,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 6-cloro-piridina-2-carboxílico	3
117		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,7 (d, 1H), 8,42-8,3 (m, 1H), 8,3-8,02 (m, 4H), 8,00-7,76 (m, 3H), 7,74-7,54 (m, 2H), 7,40-7,02 (m, 4H), 4,1 (s, 2H), 3,4-3,2 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,9-0,8 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H) EM: m/z 588,0 (M+1)	Ciclopropilamida del ácido 5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico	2
118		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (d, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,08-7,32 (m, 11H), 7,2-6,8 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,10-3,52 (m, 2H), 3,40-2,88 (m, 6H), 2,8-2,5 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,9 (s, 3H) EM: m/z 614,0 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-pirazol-1-il-benzamida	3

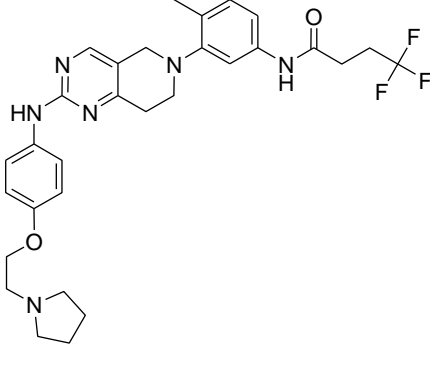
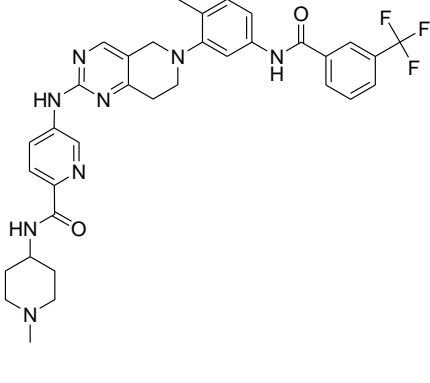
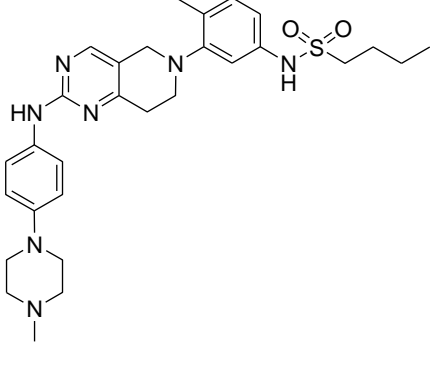
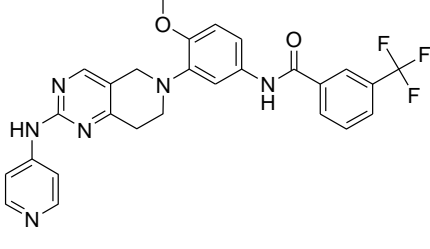
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
119		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,51-8,12 (m, 4H), 8,20-7,61 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,32 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) EM: m/z 548,1 (M+1)	Amida del ácido 5-(6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-piridina-2-carboxílico	2
120		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,39 (s, 1H), 9,11-9,00 (m, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 5H), 7,1-6,86 (m, 3H), 4,10-3,52 (m, 2H), 3,40-2,88 (m, 6H), 2,8-2,5 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,9 (s, 3H) EM: m/z 650,1 (M+1)	3-Cloro-N-(4-metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-5-trifluorometil-benzamida	3
121		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,2-8,0 (m, 3H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,26-7,08 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,92-3,72 (m, 4H), 3,36-3,21 (m, 2H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 604,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2
122		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,1 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,25-8,1 (d, 1H), 8,1-8,0 (m, 1H), 7,8-7,65 (m, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 2H), 7,05-6,90 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,5 (s, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 1,9 (s, 3H) EM: m/z 604,9 (M+1)	(4-Metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico	3
123		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 3H), 7,06-6,89 (m, 4H), 4,0 (s, 2H), 3,3-3,1 (m, 6H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (s, 3H) EM: m/z 568,2 (M+1)	4,4,4-Trifluoro-3-metil-N-(4-metil-3-[2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-butiramida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
124		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,2 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 2H), 7,65-7,34 (m, 7H), 7,10-7,01 (m, 2H), 7,00-6,89 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 3,3-2,9 (m, 6H), 2,7-2,5 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (s, 3H) EM: m/z 628,1 (M+1)	3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida	3
125		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,38-8,08 (m, 3H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,80-7,50 (m, 6H), 7,43-7,20 (m, 2H), 7,15-6,95 (d, 1H), 4,3-3,7 (m, 4H), 3,6 (s, 2H), 3,0-2,6 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 630,0 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
126		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,0 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,6-7,4 (m, 6H), 7,3-7,15 (m, 2H), 7,1-6,9 (m, 3H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 10H), 2,7-2,5 (m, 8H), 2,4-2,3 (m, 6H), 2,15 (s, 3H) EM: m/z 646,0 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida	3
127		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,7 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,4-8,2 (m, 3H), 8,0-7,5 (m, 6H), 7,2 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,1-3,0 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 585,1 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico	1
128		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,96-7,69 (m, 4H), 7,6 (d, 2H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,0 (d, 2H), 4,25-4,0 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 1H), 3,25-3,1 (m, 6H), 2,8-2,65 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 599,1 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido isoquinolina-3-carboxílico	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
129		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,76-7,60 (m, 2H), 7,44-6,88 (m, 6H), 6,82-6,58 (m, 1H), 5,12-4,82 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,49-2,82 (m, 10H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) EM: m/z 442,9 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-benzamida	1
131		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,04-6,86 (m, 4H), 4,0 (s, 2H), 3,3-3,1 (m, 6H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,7-2,5 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 554,2 (M+1)	4,4,4-Trifluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-butiramida	1
132		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85-8,64 (m, 1H), 8,40-7,96 (m, 5H), 7,90-7,50 (m, 4H), 7,48-7,00 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,94-3,60 (m, 4H), 3,4-3,1 (m, 2H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,60-2,15 (m, 10H) EM: m/z 631,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	2
133		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,0-6,9 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,7-3,1 (m, 6H), 2,7-2,6 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 568,1 (M+1)	4,4,4-Trifluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-butiramida	3
134		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,85-8,75 (s ancho, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 5H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 2H), 4,05-3,85 (m, 5H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 6H), 2,15 (s, 3H) EM: m/z 602,9 (M+1)	N-(4-Metil-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
135		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,1 (s, 1H), 8,8-8,74 (m, 1H), 8,06-8,0 (s ancho, 1H), 7,68-7,6 (s ancho, 1H), 7,4-7,08 (m, 3H), 6,5-6,38 (s ancho, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,84-2,7 (m, 2H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 402,1 (M+1)	6-[2-Metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina	6
136		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,65-8,55 (m, 3H), 8,5-8,4 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 2H), 7,85-7,75 (s ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,3 (s, 3H) EM: m/z 478,9 (M+1)	{6-[2-Metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-piridin-4-il-amina	6
137		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36-8,2 (m, 3H), 7,98-7,66 (m, 5H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 5H), 3,31-3,21 (m, 4H), 3,1-3,02 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) EM: m/z 616,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
138		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,7-7,0 (m, 10H), 6,95-6,85 (d, 2H), 4,1-3,95 (m, 1H), 3,85-8,7 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) EM: m/z 561,2 (M+1)	6-[5-(Benzoxazol-2-ilamino)-2-metil-fenil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona	10
139		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,7-7,45 (m, 7H), 7,15 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,99-2,75 (m, 6H), 2,5 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) EM: m/z 615,9 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
140		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,7-7,4 (m, 3H), 7,25-6,8 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,4-3,14 (m, 7H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,85-2,65 (s ancho, 7H), 2,52-2,2 (d, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,8 (s ancho, 3H) EM: m/z 541,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida	1
141		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,0 (s, 1H), 7,7-6,6 (m, 11H), 8,2-7,7 (m, 3H), 4,2-3,7 (m, 2H), 3,5-2,8 (m, 10H), 2,2-1,9 (m, 6H) EM: m/z 631,2 (M+1)	1-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	8
145		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,15 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45-8,37 (s ancho, 1H), 8,23-8,08 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,55 (t, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) EM: m/z 617,1 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
146		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,9 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,0-6,9 (m, 5H), 4,08 (s, 2H), 3,37-2,98 (m, 8H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) EM: m/z 603,1 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	1

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
147		<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 4H)</p> <p>EM: m/z 569,2 (M+1)</p>	4,4,4-Trifluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-butiramida	1
148		<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,40-7,95 (m, 6H), 7,90-7,50 (m, 4H), 7,40-7,10 (m, 3H), 4,12-3,90 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,40-1,95 (m, 12H)</p> <p>EM: m/z 645,2 (M+1)</p>	(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico	2
149		<p>RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,00-6,80 (m, 5H), 6,60-6,40 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,30-2,95 (m, 10H), 2,60 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,25 (s, 2H)</p> <p>EM: m/z 550,2 (M+1)</p>	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido butano-1-sulfónico	9
150		<p>RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,5-8,4 (t, 3H), 8,35-8,25 (s ancho, 1H), 7,7-7,3 (m, 5H), 7,2-7,1 (d, 1H), 6,95-6,8 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H)</p> <p>EM: m/z 521,5 (M+1)</p>	N-(4-Metoxi-3-[2-(piridin-4-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	2

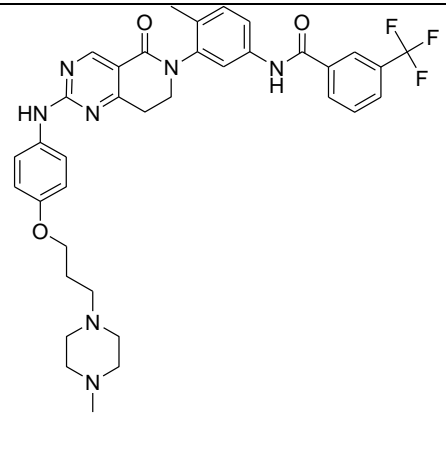
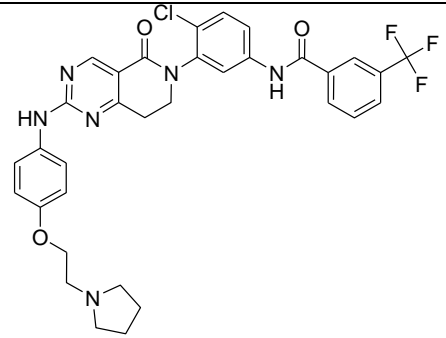
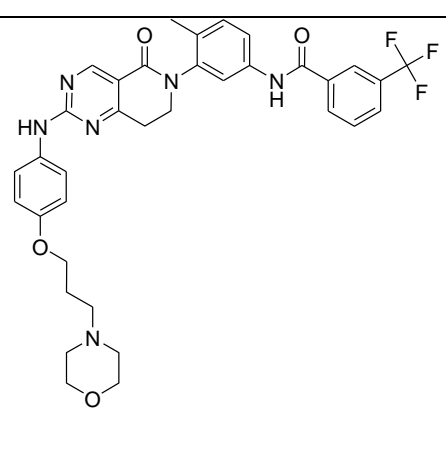
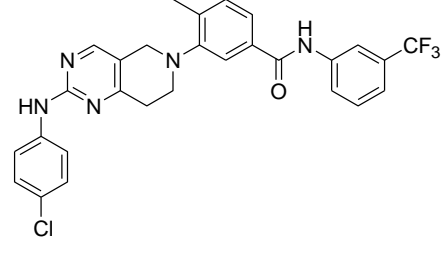
Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
158		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)	2-Fluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-5-trifluorometil-benzamida	3
159		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 3H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,27 (s, 3H)	N-{3-[2-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	2
160		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,7-2,5 (m, 8H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,2 (d, 3H)	4,4,4-Trifluoro-3-metil-N-[4-metil-3-(2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-butiramida	1
161		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,72-7,55 (m, 3H), 7,3 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) EM: m/z 644,0 (M+1)	3-Bromo-5-fluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-benzamida	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
162		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,7 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,00-3,78 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 635,7 (M+1)	N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	3
163		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 8,1 (d, 2H), 8,05-7,63 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 5H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 596,0 (M+1)	N-(3-[2-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	4
164		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,76-7,64 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,22-7,08 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,7-3,6 (m, 5H), 3,2 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,75-2,55 (m, 4H), 2,54-2,13 (m, 10H) EM: m/z 582,2 (M+1)	4,4,4-Trifluoro-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-butiramida	2
165		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,95-7,80 (m, 7H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,28-7,12 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,70-0,55 (m, 4H) EM: m/z 623,1 (M+1)	N-(3-[2-(4-Ciclopropilsulfamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	1
166		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,1 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8,45-8,35 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,15-8,05 (d, 1H), 7,9-7,5 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,15-7,0 (d, 1H), 6,75-6,65 (d, 1H), 4,1-3,85 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 1H), 3,15-3 (m, 2H), 2,6-2,5 (t, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,75 (s, 3H) EM: m/z 617,4 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
167		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,9 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,32-7,20 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,85-3,50 (m, 4H), 3,34 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,52-2,20 (m, 10H) EM: m/z 631,3 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	2
168		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,7 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,04-7,9 (m, 3H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,25-0,10 (m, 5H) EM: m/z 602,2 (M+1)	Ciclopropilamida del ácido 5-[6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-piridina-2-carboxílico	4
169		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,84-7,72 (m, 5H), 7,62 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 4,23 (q, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)	N-(3-[2-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	4
170		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,99 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 5H), 3,35-3,10 (m, 2H), 2,50-2,25 (m, 10H) EM: m/z 645,2 (M+1)	(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	4
171		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,26-8,10 (m, 2H), 7,9-7,7 (m, 2H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,40-3,05 (m, 10H), 2,9 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 650,3 (M+1)	N-(4-Cloro-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
172		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,7 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,26-8,10 (m, 2H), 7,9-7,7 (m, 3H), 7,65-7,45 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,40-3,05 (m, 10H), 2,34 (s, 3H) EM: m/z 655,2 (M+1)	N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-fluoro-5-trifluorometilbenzamida	3
173		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,1 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 5H), 3,35-3,10 (m, 2H), 2,50-2,25 (m, 10H)	N-(4-Metil-3-{2-[6-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-3-ilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometilbenzamida	4
174		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,3-8,18 (m, 3H), 8,0-7,88 (d, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,6-7,4 (m, 4H), 7,1-6,9 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 3,2-3,14 (t, 4H), 3,05-2,95 (t, 2H), 2,7-2,6 (t, 4H), 2,38 (s, 3H) EM: m/z 623,2 (M+1)	N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometilbenzamida	1
175		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,83-7,56 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,12-3,04 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,2 (s, 3H) EM: m/z 646,1 (M+1)	N-[3-(2-{4-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-fenil]-3-trifluorometilbenzamida	3

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
176		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,4-8,18 (m, 3H), 7,94-7,7 (m, 7H), 7,5-7,4 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,12-3,04 (t, 2H), 2,92 (s, 3H) EM: m/z 581,2 (M+1)	N-{4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida	2
177		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 10,6 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3-7,94 (m, 4H), 7,9-7,7 (m, 5H), 7,6-7,4 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,8-2,7 (d, 3H) EM: m/z 599,1 (M+1)	N-{4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida	2
178		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,25-8,10 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,0 (dd, 3H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 11H), 1,75 (s, 3H) EM: m/z 602,2 (M+1)	N-{4-Metil-3-[5-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	3
179		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,5 (s, 3H) EM: m/z 582,0 (M+1)	{4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	2

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
180		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,13-9,00 (m, 2H), 8,22-8,10 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,04 (t, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 10H), 2,3 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,8 (s, 3H) EM: m/z 674,3 (M+1)	N-[4-Metil-3-(2-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenilamino}-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida	3
181		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 8,05-7,95 (d, 2H), 7,95-7,9 (m, 1H), 7,8-7,65 (m, 4H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,1-7,00 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,1-3,9 (s, 2H), 3,7-3,6 (t, 2H), 3,5-3,4 (s ancho, 4H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,2-2,1 (m, 4H)	N-(4-Cloro-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	3
182		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,1-9,00 (m, 2H), 8,3-8,10 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,04 (t, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H) EM: m/z 661,2 (M+1)	N-(4-Metil-3-{2-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometil-benzamida	3
183		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,4-3,32 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,42 (s, 3H) EM: Calculado: m/z 538,1 (M+1) ⁺	3-[2-(4-Cloro-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida	5

Nº	Estructura	Datos físicos [RMN ¹ H y/o EM]	Nombre IUPAC	Ej.
184		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,0 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,7-7,45 (m, 6H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,95-6,85 (d, 2H), 4-3,9 (t, 2H), 3,22-3,0 (m, 6H), 2,6-2,5 (m, 4H), 2,25 (s, 3H) EM: m/z 617,2 (M+1)	1-(4-{2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	8
185		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,6-9,4 (s, 1H), 9,2-9,0 (s, 1H), 8,3-8,04 (m, 2H), 7,96-7,84 (s ancho, 1H), 7,84-7,7 (d, 1H), 7,7-7,5 (m, 3H), 7,5-7,38 (m, 2H), 7,28-7,2 (d, 1H), 7,04-6,88 (d, 2H), 6,74-6,6 (s ancho, 1H), 4,5 (s, 2H), 4-3,75 (m, 2H), 3,35-3 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 1H), 0,95-0,8 (m, 2H), 0,7-0,55 (m, 2H) Masa: 651,00 = [M+1] ⁺	N-(4-Cloro-3-[2-(4-(ciclopropilcarbamoil metoxi)fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3
186		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38-8,24 (m, 2H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,78-7,7 (m, 2H), 7,68-7,58 (d, 1H), 7,3-7,2 (d, 2H), 4,05-3,8 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,45-2,1 (m, 11H) Masa: 650,00 = [M+1] ⁺	N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida	3

De acuerdo con la presente invención, se producen sales farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos ácidos inorgánicos u orgánicos, o compuestos alcalinos inorgánicos u orgánicos. Como se usa en la presente memoria, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres de un compuesto especificado y que no es indeseable biológicamente o de otro modo.

Una sal deseada puede prepararse por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico; o similares.

En general, las sales se preparan haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico formando la sal deseada en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes. Por ejemplo, la base libre puede disolverse en una solución acuosa mixta del ácido adecuado y la sal recuperada por técnicas estándares, por ejemplo, por evaporación de la solución. Alternativamente, la base libre

5 puede ser cargada en un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior, éteres simétricos o asimétricos que contienen de 2 a 10 átomos de carbono, un éster de alquilo o sus mezclas y similares, y después tratada con el ácido adecuado para formar la sal correspondiente. La sal se recupera por técnicas de recuperación estándares, por ejemplo, por filtración de la sal deseada de la mezcla, o se puede precipitar por la adición de un disolvente en el que la sal sea insoluble y del que se pueda recuperar.

10 Los ejemplos de disolventes inorgánicos y orgánicos para llevar a cabo las varias reacciones incluyen cualquier disolvente inorgánico u orgánico que no afecte adversamente a los reaccionantes o al producto resultante, incluyendo disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, disolventes de éter, tales como éter dietílico y otros disolventes, tales como tetrahidrofurano, dioxano, diglima, ciclooctano, benceno o tolueno, heptano, ciclohexano, disolventes hidrocarbonados alifáticos así como también cicloalifáticos y aromáticos, agua, soluciones acuosas acidificadas, soluciones orgánicas e inorgánicas mixtas, acetato de etilo, acetato de propilo y sus mezclas.

15 También se pueden utilizar sales alcalinas de aminoácidos. El término "aminoácidos" designa, de acuerdo con la invención, en particular los [alfa]-aminoácidos de origen natural, pero además también incluye sus homólogos, isómeros y derivados. Se pueden mencionar enantiómeros como un ejemplo de isómeros. Los derivados pueden ser, por ejemplo, aminoácidos provistos con grupos protectores. Los aminoácidos alcalinos preferidos son: arginina, ornitina, ácido diaminobutírico, lisina o hidroxil-lisina y especialmente L-arginina, L-lisina o L-hidroxil-lisina; un dipéptido alcalino o un derivado de aminoácido alcalino farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantiómeras. Si bien en particular los compuestos preferidos son enantiómicamente puros, se pretende que el alcance de la presente invención cubra ambos enantiómeros *per se*, así como también sus mezclas en cualquier proporción, tal como mezclas racémicas.

25 También se pueden obtener compuestos enantiómicamente puros de la presente invención a partir de sus racematos por cristalización de sus sales de adición con ácidos quirales (D.L. Minor *et al. J. Med. Chem.* 37 (1994) 4317-4328; Patente de Estados Unidos 4349472), o alternativamente se pueden aislar por HPLC preparativa usando fases quirales comercialmente disponibles. Otras vías para obtener los enantiómeros puros de compuestos de la presente invención son el uso de síntesis asimétrica (M.J. Munchhof *et al. J. Org. Chem.* 60(1995) 7086-7087; R.P. Polniaszek *et al. Tetrahedron Letters* 28 (1987) 4511-4514), la hidrogenación por transferencia asimétrica de las iminas (II) o sales de iminio (III) intermedias (N. Uematsu *et al. J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 4916-4917; G. Meuzelaar *et al. Eur. J. Org. Chem.* 1999, 2315-2321) o la resolución de sus derivados diastereoisómeros, como es conocido por los expertos en la técnica.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía de administración pretendida, que es preferiblemente la administración oral. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para administración por inhalación, tal como aerosoles o polvos secos; para administración oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, geles, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos o gránulos; para administración rectal o vaginal, tal como supositorios; o para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tal como una solución, suspensión o emulsión estéril.

40 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando sean aplicables, pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica en la que estén en asociación con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para tratar cualquier trastorno inducido por STAT3. En cuanto a los excipientes, vehículos o diluyentes adecuados se puede hacer referencia a la bibliografía estándar que los describe, por ejemplo al capítulo 25.2 del Vol. 5 de "*Comprehensive Medicinal Chemistry*", Pergamon Press 1990 y a "*Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*", de H.P. Fiedler, Editio Cantor, 2002 (en alemán).

45 Los compuestos de la presente invención también pueden ser atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas están descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

50 Se pueden preparar preparaciones de liberación prolongada. Los ejemplos de preparaciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen los compuestos de la presente invención, estando dichas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de Estados Unidos N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y [gamma] L-glutamato de etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tal como LUPRON DEPOT(TM) (microesferas

inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán preferiblemente de 0,001 a 50% en peso del compuesto de la presente invención.

- 5 La dosis diaria de los compuestos de la presente invención variará necesariamente dependiendo del hospedante tratado, la vía de administración particular y la gravedad y tipo de la enfermedad bajo tratamiento. Por consiguiente, la dosis óptima puede ser determinada por el profesional a cargo del tratamiento del paciente particular.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un envase, paquete o dispensador, junto con instrucciones para su administración.

- 10 Los compuestos de la presente invención tiene la ventaja inesperada de presentar cualquiera de:

- una inhibición para el bloqueo eficaz de STAT3 que sigue a la inhibición de c-Src y JAK2;
- una inhibición de la fosforilación de STAT3 por transferencia de Western en células que tiene preferiblemente una $CI_{50} \leq 500$ nM, más preferiblemente ≤ 400 nM e incluso más preferiblemente ≤ 300 nM;
- en un modelo de xenoinjerto establecido por el uso de A431 y A549 (líneas celulares positivas a STAT3), una inhibición del crecimiento (>60%) de tumores establecidos a una dosis inferior a MTD con clara respuesta a la dosis (con la dosis más elevada próxima a MTD) y una inhibición de la fosforilación de STAT3 en tumores.

- 15

Los compuestos de la invención representan compuestos que muestran un compromiso sorprendentemente bueno entre estos tres criterios. Los compuestos preferidos de la invención son compuestos que cumplen al menos uno, preferiblemente al menos dos e idealmente los tres criterios enumerados anteriormente.

- 20

Otra ventaja de los compuestos de la presente invención es su baja selectividad e inhibición para JAK3 y/o TYK2. Preferiblemente, la inhibición de JAK3 y/o TYK2 es 200 veces menor en comparación con la inhibición para c-SRC, JAK2 y/o JAK1.

- 25 La familia Src de quinasas ("SFK") tiene múltiples sustratos que conducen a diversos efectos biológicos que incluyen cambios en la proliferación, motilidad, invasión, supervivencia y angiogénesis. El papel de SFK en la iniciación y/o progresión del cáncer se ha demostrado en cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de próstata, otros tumores sólidos, numerosas neoplasias malignas hematológicas, cáncer hepático, ciertas leucemias y linfomas de linfocitos B. Talamonti et al., *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz et al., *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen et al., *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2251 (1987); Masaki et al., *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi et al., *Adv. Cancer Res.*, 76, 61 (1999); y Lynch et al., *Leukemia*, 7, 1416 (1993). Los métodos y composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse en uno o más cánceres o trastornos de carcinoma.

- 30

Una "tirosina quinasa" es una enzima que transfiere un grupo fosfato desde ATP a un residuo de tirosina en una proteína. Las tirosina quinasas son un subgrupo de la clase más extensa de proteína quinasas. Fundamentalmente, una proteína quinasa es una enzima que modifica una proteína por la adición química de grupos fosfato a un grupo funcional hidroxilo o fenólico. Tal modificación da como resultado frecuentemente un cambio funcional en la proteína o sustrato diana alterando la estructura, actividad, localización o asociación celular de la enzima con otras proteínas. Químicamente, la quinasa retira un grupo fosfato de ATP y lo une covalentemente a uno de los tres aminoácidos (serina, treonina o tirosina) que tienen un grupo hidroxilo libre. Muchas quinasas actúan tanto sobre serina como treonina y algunas otras sobre tirosina. También existe un número de quinasas que actúan sobre estos tres aminoácidos.

- 35

Las tirosina quinasas se dividen en dos grupos: proteínas citoplásmicas y quinasas receptoras transmembranales. En seres humanos, existen 32 tirosina quinasas de proteínas citoplásmicas y 48 tirosina quinasas de proteínas unidas a receptores.

- 45

En general, las tirosina quinasas juegan papeles críticos en la señalización entre células. Básicamente, la activación de receptores de superficie celular (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF)) por ligandos extracelulares da como resultado la activación de tirosina quinasas. Luego, la tirosina quinasa genera residuos de fosfotirosina en la célula. El residuo de fosfotirosina actúa como una "baliza" y atrae proteínas de señalización al receptor vía los dominios SH2. Por lo tanto, un aspecto importante del mecanismo de señalización de una tirosina quinasa es el reconocimiento de la fosfotirosina por los dominios SH2 (también denominados en la presente memoria dominio de homología 2 a Src u homología-2 a Src).

- 50

En general, las quinasas son enzimas que se sabe que regulan la mayoría de las vías celulares, en especial las vías involucradas en la transducción de señales o en la transmisión de señales dentro de una célula. Dado que las

proteína quinasas tienen un efecto profundo sobre una célula, la actividad de quinasas está altamente regulada. Las quinasas pueden activarse o desactivarse por fosforilación (algunas veces por la cis-fosforilación/autofosforilación de la quinasa propiamente dicha) y por la unión a proteínas activadoras, proteínas inhibitoras o moléculas pequeñas.

- 5 La actividad desregulada de las quinasas es una causa frecuente de enfermedad, en particular de cáncer donde las quinasas regulan muchos aspectos que controlan el crecimiento, movimiento y la muerte celular. Por ejemplo, la transformación neoplásica en la que han estado implicados en el desarrollo de leucemia múltiples defectos genéticos, tales como translocación, mutaciones dentro de oncógenos y similares. Muchos de estos defectos genéticos se han identificado como componentes clave de las vías de señalización responsables de la proliferación y diferenciación. La familia Src de quinasas, las "SFK", también se denominan gen transformante (inductor de sarcoma) del virus del sarcoma de Rous. Las SFK son proteínas citoplásmicas con actividad de proteína quinasa de específica de tirosina que se asocian con la cara citoplásmica de la membrana plasmática. Silverman L., Sigal C. T., Resh M. D., *Binding of pp[delta]Ov-src to Membranes: Evidence for Multiple Membrane Interactions*, *Biochem Cell Biol* 1992 70(10-11):1187-92. Existen 9 quinasas Src en el genoma humano: v-Src, c-Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck y Blk. Estas proteínas están estrechamente relacionadas entre sí y comparten el mismo mecanismo regulador.
- 10 Brickell, P. M., *The p60c-src Family of Protein-Tyrosine Kinases: Structure, Regulation, and Function*, *Crit Rev Oncog*. 1992; 3(4):401-46. Más específicamente, las quinasas Src son proteínas de 52-62 kD que tienen seis dominios funcionales distintos: SH4 (homología 4 a scr), un dominio único, SH3, SH2, SH1 y una región reguladora C-terminal. Brown, M. T., Cooper, J. A., *Regulations, Substrates, and Functions of Src*, *Biochim. Biophys. Acta*. 1996, 1287(2-3): 121-49.
- 15 Las "quinasas Src" (en la presente memoria también denominadas: "familia Src de quinasas", "proteínas Src" y las "SFK") normalmente se mantienen desactivadas por interacción autoinhibidora entre el módulo de unión a fosfotirosina (SH2) que está localizado dentro de la proteína antes del dominio catalítico de quinasa y su fosfotirosina del C-terminal (Tyr 527).

25 De las numerosas vías STAT, se ha identificado la STAT3 como una proliferación de células mediadoras. La inhibición de las SFK no inhibe duraderamente STAT3. Si bien el inhibidor de SFK puede inhibir inicialmente STAT3, en un período de tiempo breve, STAT3 luego se reactiva y se expresa. Johnson, F.M., Saigal, B., Talpaz, M. and Donate, N.J., *Dasatin[fiota]b (BMS- 354825) Tyrosine Kinase Inhibitor Suppresses Invasion and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer Cells*, *Clin. Cancer Res*. 11:6924-6932, 2005.

30 Las proteínas STAT (transductoras de señales y activadoras de la transcripción) son factores de transcripción específicamente activados para regular la transcripción de genes cuando las células encuentran citoquinas y factores de crecimiento. Las proteínas STAT actúan como transductoras de señales en el citoplasma y como activadoras de la transcripción en el núcleo. Kisseleva T., Bhattacharya S., Braunstein J., Schindler C. W., *Signaling Through the JAK/STAT Pathway, Recent Advances and Future Challenges*, *Gene* 285: 1-24 (2002). Las proteínas STAT regulan muchos aspectos del crecimiento, supervivencia y diferenciación celular. Quadros, M. R., Peruzzi, F., Kari, C., and Rodeck, U., *Complex Regulation of Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Activation in Normal and Malignant Keratinocytes*, *Cancer Res*, 64: 3934-3939, 2004. Los siete miembros de la familia STAT de mamíferos identificados son: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6.

35

40 STAT3 puede activarse por receptores de factores de crecimiento, receptores de citoquinas y tirosina quinasas no receptoras (familia de quinasas Src o JAK). Como se ha descrito, la activación de STAT3 es mediada por EGFR, EPO-R e IL-6 R vía c-Src o JAK2.

45 La vía JAK-STAT está regulada negativamente en múltiples niveles. Las tirosina fosfatasas proteínicas eliminan fosfatos de receptores de citoquina así como también las STAT activadas, Hebenstreit D. et al., (2005) *Drug News Perspect*. Vol. 18 (4), pp. 243-249. Más recientemente, se identificaron Supresores de la Señalización de Citoquinas (SOCS) que inhiben la fosforilación de STAT por la unión e inhibición de las JAK o por la competición con las STAT por sitios de unión a fosfotirosina sobre receptores de citoquina. Krebs, L. et al., (2001) *Stem Cells* Vol. 19, pp. 378-387. Las STAT también están reguladas negativamente por Inhibidores de Proteína de las STAT Activadas (PIAS), que actúan en el núcleo por medio de varios mecanismos. Shuai, K. (2006) Vol. 16 (2), pp. 196-202. Por ejemplo, PIAS1 y PIAS3 inhiben la activación transcripcional por STAT1 y STAT3 respectivamente por la unión y bloqueo del acceso a las secuencias de DNA que reconocen.

50

55 La vía de señalización JAK-STAT participa en la regulación de respuestas celulares a citoquinas y factores de crecimiento. Por el empleo de Janus quinasas (JAK) y Transductores de Señales y Activadores de Transcripción (STAT), la vía transduce la señal llevada por estos polipéptidos extracelulares al núcleo celular, donde las proteínas STAT activadas modifican la expresión de los genes. Si bien las STAT originalmente se descubrieron como dianas de las Janus quinasas, en la actualidad se describe que ciertos estímulos pueden activarlas independientemente de las JAK. D W Leaman, S Pisharody, T W Flickinger, M A Commane, J Schlessinger, I M Kerr, D E Levy, and G R Stark *Roles of JAKs in Activation of STATs and Stimulation of c-fos Gene Expression by Epidermal Growth Factor*, *Mol Cell Biol*. 1996 16(1): 369-375. Esta vía juega un papel central en las decisiones del destino de las células principales, regulando los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis celular.

60

Sin vincularse a ninguna teoría, se encontró que los compuestos de la presente invención bloquean la vía de señalización de STAT3 por la inhibición de los activadores aguas arriba c-SRC y JAK2 involucrados en la activación de STAT3 por la fosforilación del residuo Tirosina 705 de STAT3. También se encontró que los compuestos de la presente invención eran inhibidores eficaces de JAK1.

- 5 Por lo tanto, la presente invención proporciona compuesto que inhiben simultáneamente c-SRC, JAK2 y JAK1. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de múltiples dianas de c-SRC, JAK2 y JAK1, y más preferiblemente, inhibidores duales de c-SRC y JAK2.

Se sugiere que la vía de STAT3 tiene un papel crucial en la inducción selectiva y el mantenimiento de un microambiente inflamatorio procarcinogénico, tanto en el inicio de la transformación maligna como durante la progresión del cáncer. La activación persistente de STAT3 media la propagación de la inflamación promotora de tumores y aumenta la proliferación, supervivencia e invasión de las células tumorales mientras suprime la inmunidad antitumoral (Hua Yu et al.; *Nature Reviews, Cancer*, Volume 9, Nov. 2009, p.798).

15 La presente memoria abarca los compuestos de la invención para uso en terapia. Preferiblemente, los compuestos de la invención se utilizan en un método para tratar enfermedades asociadas con la activación de la vía STAT3, por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC, JAK2 y JAK1, preferiblemente por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC y JAK2.

Otro objeto de la invención es el uso del compuesto o la composición farmacéutica de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la activación de la vía de STAT3, por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC, JAK2 y JAK1, preferiblemente por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC y JAK2.

20 La presente invención proporciona además un método para tratar enfermedades asociadas con la activación de la vía de STAT3, por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC, JAK2 y JAK1, preferiblemente por medio de la inhibición de múltiples dianas de c-SRC y JAK2, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención y/o la composición farmacéutica de la invención.

25 Preferiblemente, la administración es oral, transdérmica o parenteral.

Preferiblemente, las enfermedades asociadas con la activación de la vía de STAT3 son cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades óseas y hematológicas.

30 El cáncer se refiere a tumores sanguíneos o tumores sólidos. Los tumores sanguíneos son mieloma múltiple, leucemias (dependiente de HTLV-1, Eritroleucemia, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL)), neoplasias mieloproliferantes y linfomas (relacionado con EBV/de Burkitt, micosis fungoides, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma no Hodgkin (NHL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)). Los tumores sólidos son cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado y cáncer de próstata.

35 Alternativamente, las enfermedades están asociadas con la activación de c-SRC y/o la activación de JAK1 y/o JAK2.

De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, cuando el cáncer es cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado y cáncer de próstata, el compuesto preferido utilizado en el método para tratar dichas enfermedades se selecciona del grupo que comprende:

40 N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Ciclopropilamida del ácido 5-{6-[2-Metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico

45 {4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, cuando el cáncer es mieloma múltiple, leucemias, neoplasias mieloproliferantes y linfomas, el compuesto preferido utilizado en el método para tratar dichas enfermedades se selecciona del grupo que comprende:

50 N-(4-Cloro-3-[2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

N-{4-Cloro-3-[2-(4-ciclopropilcarbamoilmetoxi-fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos antes citados tienen un volumen de distribución muy bajo (Vd en mL/kg) y por lo tanto son más adecuados para tratar tumores sanguíneos, dado que dichos compuestos no penetran o penetran débilmente en los órganos y tejidos.

10 “Tratamiento” o “tratar” se refieren tanto a tratamiento terapéutico y profiláctico como a medidas preventivas. Los pacientes que necesiten tratamiento incluyen los que ya sufren el trastorno así como también aquellos a los que hay que prevenir del mismo. Por lo tanto, el sujeto a tratar en la presente invención puede haber sido diagnosticado como portador del trastorno o puede estar predispuesto o ser susceptible al trastorno.

15 Como se usa en la presente memoria los términos "sujeto" o "paciente" están bien reconocidos en la técnica y se utilizan en forma intercambiable en la presente memoria para hacer referencia a un mamífero, incluye perros, gatos, ratas, ratones, monos, vacas, caballos, cabras, ovejas, cerdos, camellos y más preferiblemente seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es uno que necesita tratamiento o uno afectado de una enfermedad o trastorno. Sin embargo, en otras realizaciones, el sujeto puede ser uno normal o uno que ya haya experimentado una terapia estándar contra el cáncer, tal como quimioterapia estándar, radioterapia estándar, terapia o cirugía dirigidas. El término no denota edad ni sexo particular. Por lo tanto, se pretende que cubra sujetos adultos y recién nacidos, machos y hembras.

20 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, desacelerar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, desacelerar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; inhibir, en cierta medida, la angiogénesis tumoral; inhibir, en cierta medida, en el caso de un tumor de origen epitelial (carcinoma) la transición epitelial a mesenquimal; inhibir, en cierta medida, el crecimiento de las células madre cancerosas; aumentar, en cierta medida, la respuesta inmunitaria contra el tumor; y/o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se utiliza en la presente memoria para significar una cantidad suficiente para prevenir, o preferiblemente reducir en al menos aproximadamente 30%, preferiblemente en al menos 50%, preferiblemente en al menos 70%, preferiblemente en al menos 80%, preferiblemente en al menos 90%, un cambio clínicamente significativo en el crecimiento o progresión o en la actividad mitótica de una masa celular diana, grupo de células cancerosas o tumor, u otra característica patológica.

35 Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse contra enfermedades proliferantes de células en combinación con tratamientos convencionales, tales como irradiación y/o uno o más agentes quimioterapéuticos, tales como Actinomicina, Altretamina, Bleomicina, Busulfán, Capecitabina, Carboplatino, Carmustina, Clorambucilo, Cisplatino, Cladribina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Etopósido, Fludarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Lomustina, Melfalán, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitomicina, Mitoxantrona, Oxaliplatino, Pentostatina, Procarbazina, Estreptozocina, Taxol, Temozolomida, Tiotepa, Tioguanina, Topotecán, Treosulfán, Vinblastina, Vincristina, Vindesina o Vinorelbina.

Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse contra enfermedades proliferantes de células en combinación con otras terapias dirigidas, incluyendo otros inhibidores de quinasas.

Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

45 La descripción precedente se comprenderá más completamente con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, tales Ejemplos son representativos de métodos de práctica de la presente invención y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

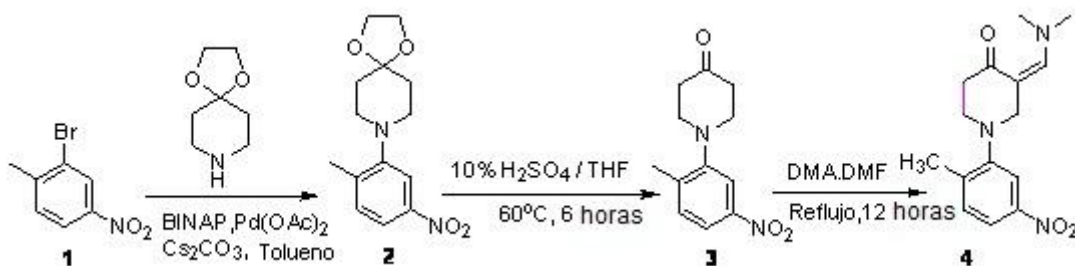
Ejemplos

50 La presente invención es ejemplificada además, pero no limitada, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los siguientes compuestos sirven como bloques de construcción comunes para los esquemas generales de síntesis:

1)

3-Dimetilaminometilen-1-(2-metil-5-nitro-fenil)piperidin-4-ona [4]



Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo [BINAP] (54,35 mg, 0,085 mmol) y acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] (6,95 mg, 0,028 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. A esto, se añadieron 14-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano (100 mg, 0,699 mmol), 2-bromo-1-metil-4-nitro-benceno (181,29 mg, 0,839 mmol) y carbonato de cesio seco (683,5 mg, 2,097 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se reunieron los dos extractos orgánicos. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó 8-(2-metil-5-nitro-fenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano [2] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 193 mg, 82,7%].

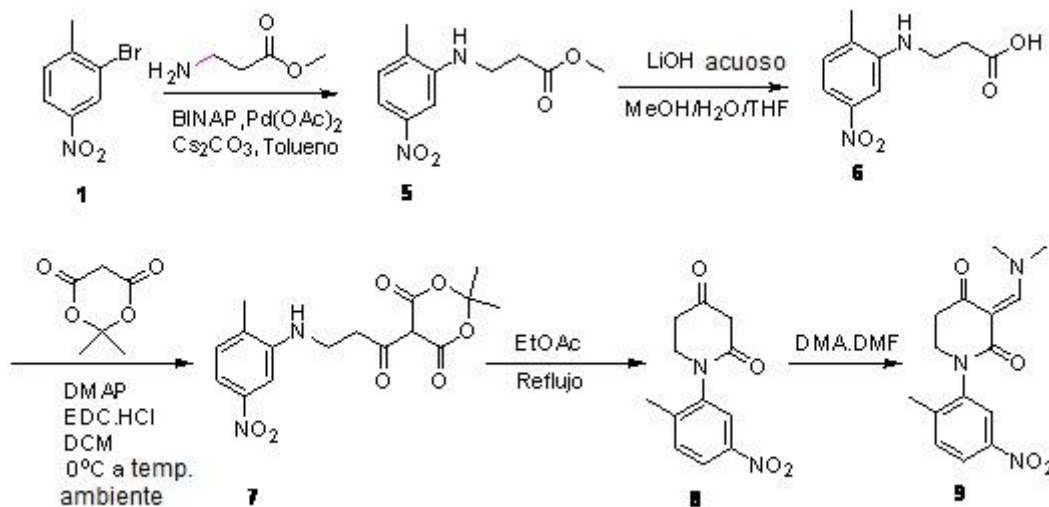
A una solución de 8-(2-metil-5-nitro-fenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano [50 mg, 0,179 mmol] en THF (1 mL) se añadió 1 mL de H₂SO₄ al 10% (acuoso). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto deseado, es decir, 1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-4-ona [3] en forma de un líquido viscoso pardo. [Rendimiento: 37,5 mg, 89,2%]. El compuesto obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una solución de 1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-4-ona [100 mg, 0,426 mmol] en acetal dimetilico de N,N-dimetilformamida (DMA.DMF) [1 mL] se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto pardo oscuro obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-60%/hexano como eluyente para obtener el producto deseado puro, es decir, 3-dimetilaminometil-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-4-ona [4] en forma de un sólido anaranjado [Rendimiento: 76,2 mg, 62,02%].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,9 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,1 (s, 6H), 2,6 (t, 2H), 2,4 (s, 3H)

2)

3-Dimetilaminometil-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-2,4-diona [9]



Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfina)1,1'-binaftilo [BINAP] (54,35 mg, 0,085 mmol) y acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] (6,95 mg, 0,028 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. A esto, se añadieron éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (72,00 mg, 0,699 mmol), 2-bromo-1-metil-4-nitrobenceno (181,29 mg, 0,839 mmol) y carbonato de cesio seco (683,5 mg, 2,097 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se reunieron los dos extractos orgánicos. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó éster metílico del ácido 3-(2-metil-5-nitro-fenilamino)propiónico [5] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 149,00 mg, 74,7%].

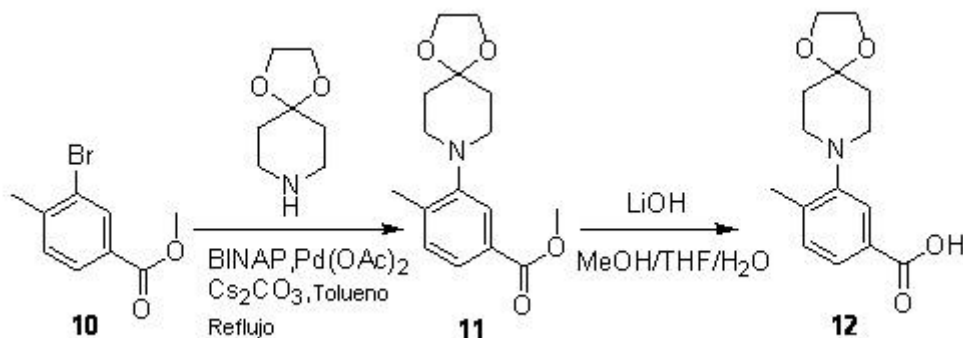
Una solución de éster metílico del ácido 3-(2-metil-5-nitro-fenilamino)propiónico (100 mg, 0,419 mmol) en 3 mL de disolvente mixto [THF/agua/metanol 1:0,3:0,5] se trató con hidróxido de litio [15,00 mg, 0,628 mmol]. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró y se acidificó [pH=2] con HCl 2M. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. El material en bruto se lavó con éter, se secó al aire durante la noche para dar el producto deseado, es decir, ácido 3-(2-metil-5-nitro-fenilamino)-propiónico [6] en forma de un sólido coloreado de amarillo. Basándose en la recuperación de masa (91,2 mg) se supuso que el rendimiento fue cuantitativo.

A una solución de ácido 3-(2-metil-5-nitro-fenilamino)-propiónico [2,95 mg, 13,2 mmol], 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum (2,08 mg, 14,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) [2,42 mg, 198 mmol] en diclorometano anhidro (70 mL) a 0°C se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl) [3,04 mg, 158 mmol] y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó (50 mL x 4) con bisulfato de potasio (acuoso) al 5%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío, dando 2,2-dimetil-5-[3-(2-metil-5-nitro-fenilamino)propionil]-[1,3]dioxano-4,6-diona en bruto [7], que se disolvió en 60 mL de acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: metanol al 2% en cloroformo) para dar el producto deseado, es decir, 1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona [8] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 1,91 mg, 58,6%].

Una solución de 1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona [100 mg, 0,402 mmol] en acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida (DMA.DMF) [1 mL] se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-60%/hexano como eluyente para obtener el producto deseado puro, es decir, 3-dimetilaminometil-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona [9] en forma de un sólido rojo oscuro [Rendimiento: 79,02 mg, 65,02%].

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,2-7,9 (m, 3H), 7,5-7,34 (d, 1H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H)

3)

Ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-benzoico [12]

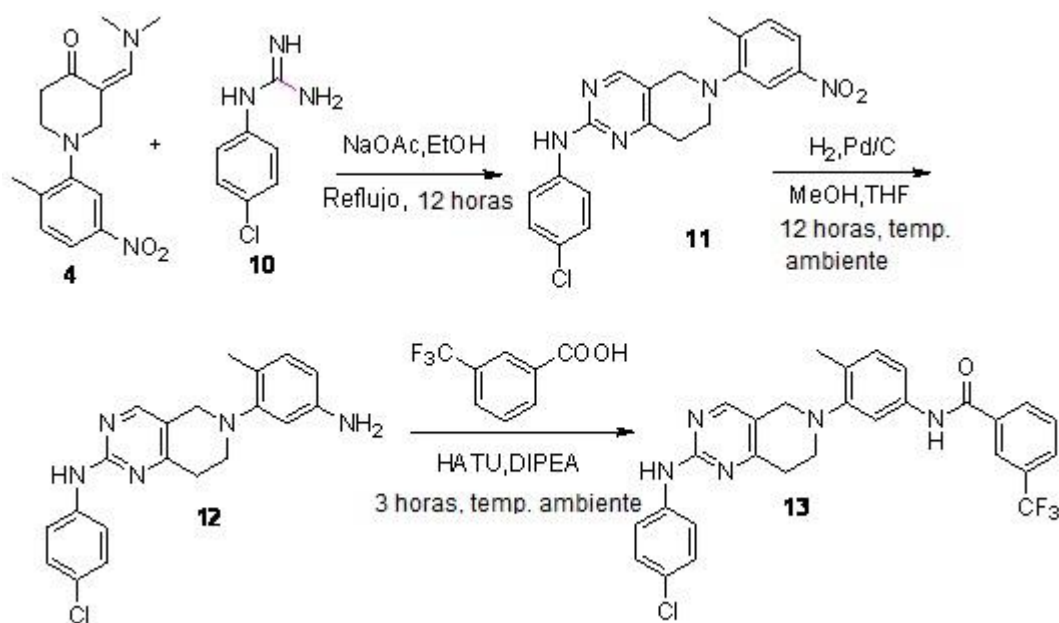
Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo [BINAP] (54,35 mg, 0,085 mmol) y acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] (6,95 mg, 0,028 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. A esto, se añadieron 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano (100 mg, 0,699 mmol), éster metílico del ácido 3-bromo-4-metil-benzoico (192,1 mg, 0,839 mmol) y carbonato de cesio seco (683,5 mg, 2,09 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó éster metílico del ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-benzoico [11] en forma de un sólido amarillo [150,5 mg, 61,7%].

Una solución de éster metílico del ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-benzoico (100 mg, 0,343 mmol) en 3 mL de disolvente mixto [THF/agua/metanol 1:0,3:0,5] se trató con hidróxido de litio (12,25 mg, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró y se acidificó [pH=4] con HCl 2M. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. El material en bruto se lavó con éter, se secó al aire durante la noche para dar el producto deseado, es decir, ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-benzoico [12] en forma de un sólido coloreado de amarillo. Basándose en la recuperación de masa (93,2 mg) se supuso que el rendimiento fue cuantitativo.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,8 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,3-7,24 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,96-2,86 (t, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 2H).

Los compuestos de la presente invención se prepararon por vías generales de síntesis tipificadas por los ejemplos 1-10. En la Tabla 1, cada compuesto lleva un número de ejemplo correspondiente a la vía de síntesis particular por la que se preparó.

Ejemplo 1**N-{3-[2-(4-Cloro-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida [13]**



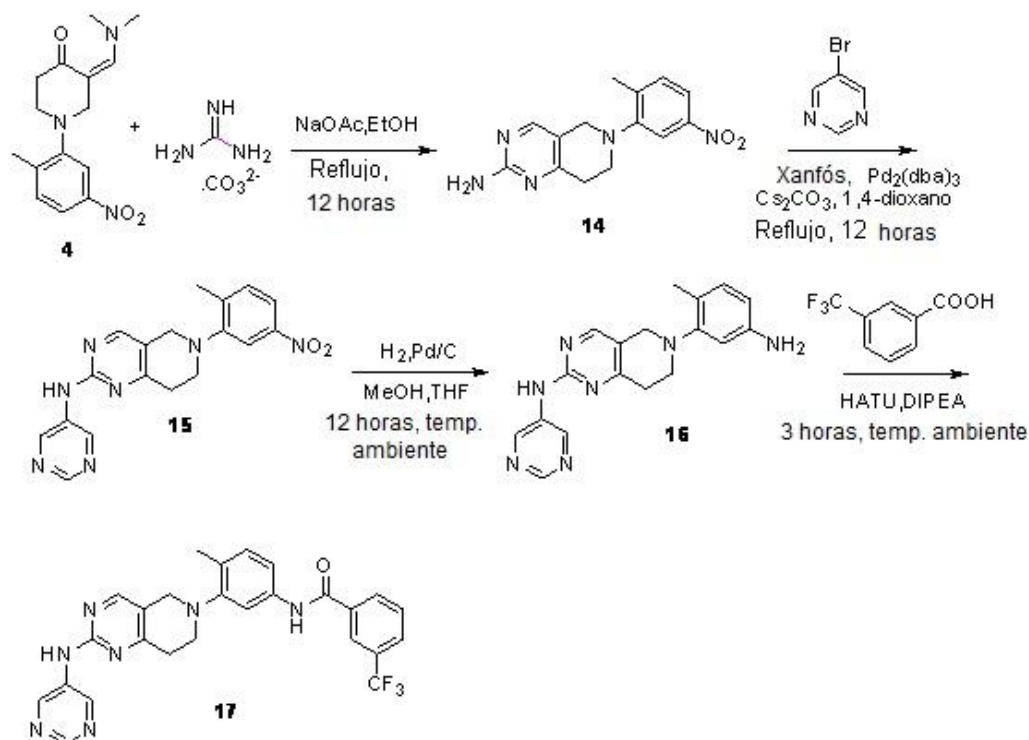
- 5 A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (12,06 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 1] en etanol (250 mL) se añadieron N-(4-cloro-fenil)-guanidina (28,32 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,32 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro [11], es decir, (4-cloro-fenil)-[6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina en forma de un sólido amarillo. [Rendimiento: 2,50 mg, 15,2%].
- 10 A una solución de (4-cloro-fenil)-[6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,25 mmol) en el disolvente mixto de THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió Pd al10%/C, and la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-(4-cloro-fenil)amina [12] en forma de un sólido blancuzco [Rendimiento: 81,5 mg, 88,2%].
- 15 A una solución de [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-(4-cloro-fenil)amina (54,87 mg, 0,15 mmol), ácido 3-trifluorometilbenzoico (28,51 mg, 0,15 mmol) y diisopropililamina (DIPEA) (78 μ L, 0,45 mmol) en DMF (7,5 mL) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (59 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 5% de bisulfato de sodio, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo para dar N-{3-[2-(4-clorofenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometilbenzamida [13] en forma de un sólido amarillo claro. [Rendimiento: 60,6 mg, 75,2%].

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,75-7,7 (s ancho, 1H), 7,68-7,6 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,3 (s, 3H)

Espectro de masas (EM): m/z 538,1 (M+1)⁺

Ejemplo 2

30 **N-{4-Metil-3-[2-(pirimidin-5-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-trifluorometilbenzamida [17]**



- 5 A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidin-4-ona (12,06 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 1] en etanol (250 mL) se añadieron carbonato de guanidina (30,17 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,40 mg, 334 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 2-5%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina [14] en forma de un sólido amarillo. [Rendimiento: 3,00 mg, 25,2%].
- 10 Una mezcla de 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno [xantofós] (8,6 mg, 0,01488 mmol) y tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃] (6,81 mg, 0,00744 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. Se añadieron 5-bromopirimidina (19,7 mg, 0,1247 mmol), 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina (35,57 mg, 0,1247 mmol) y carbonato de cesio seco (100 mg, 0,31 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos;
- 15 la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó [6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-5-il-amina [15] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 9,75 mg, 21,7%].
- 20 A una solución de [6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-5-il-amina (100 mg, 0,275 mmol) en el disolvente mixto de THF (3 mL) y metanol (3 mL) se añadió Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-5-il-amina [16] [Rendimiento: 84,2 mg, 92,2%] en forma de un sólido blancuzco.
- 25 A una solución de [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-5-il-amina (50,0 mg, 0,15 mmol), ácido 3-trifluorometilbenzoico (28,5 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol) en DMF se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 5% de bisulfato de sodio, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo) para dar 49,75 mg (65,6%) de N-(4-metil-3-[(2-(pirimidin-5-ilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-
- 30

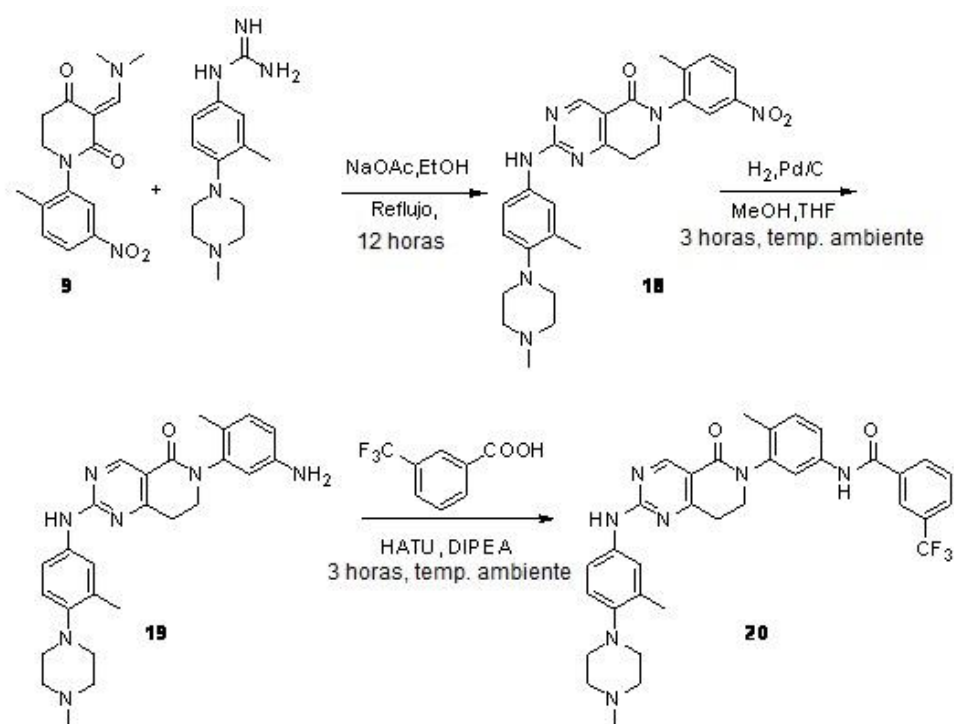
il]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida [17] en forma de un sólido amarillo claro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,2-9,0 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 8,3-8 (m, 2H), 7,95-7,5 (m, 4H), 7,3-7,7 (m, 4H), 4,1 (s, 2H), 3,4-3,2 (t, 2H), 3,15-2,95 (t, 2H), 2,3 (s, 3H).

EM: m/z 506,4 (M+1)⁺

5 Ejemplo 3

N-(4-Metil-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida [20]



10 A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona [9] (12,6 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 2] en etanol (250 mL) se añadieron N-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (43,9 mg 167 mmol) y acetato de sodio (27,38 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-(2-metil-5-nitro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [18] en forma de un sólido. [Rendimiento: 3,09 mg, 14,8%].

15 A una solución de 2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-(2-metil-5-nitro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,198 mmol) en el disolvente mixto de THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [19] [Rendimiento: 81,72 mg, 86,9%] en forma de un sólido blancuzco.

20 A una solución de 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (71,0 mg, 0,15 mmol), ácido 3-trifluoro-metilbenzoico (28,5 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (78 µL, 0,45 mmol) en DMF se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 5% de bisulfato de sodio, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo) para dar 71,7 mg (74,2%) de N-(3-{2-[4-(2-metoxi-4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-4-metil-fenil)-3-trifluorometil-benzamida [20] en forma de un sólido amarillo pálido.

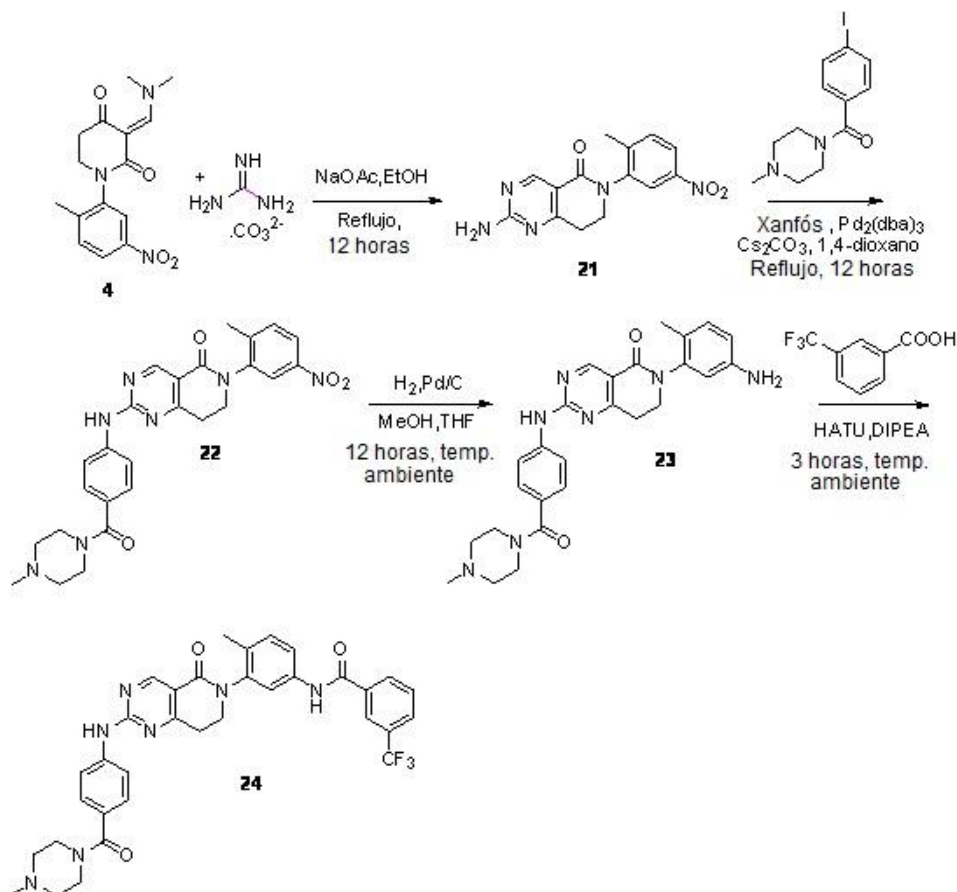
25 30 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,25-8,04 (m, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,82-7,6 (m, 3H), 7,56-7,4 (m, 3H), 7,2-

7,35 (d, 1H), 7,05-6,92 (d, 1H), 4,1-3,92 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 6H), 2,6 (s, 3H), 2,25 (s,3H), 2,15 (s,3H)

EM: m/z 630,5 (M+1)⁺

Ejemplo 4

5 N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-trifluorometilbenzamida [24]



10 A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona (12,6 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 2] en etanol (250 mL) se añadieron carbonato de guanidina (30,17 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,40 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 2-5%/cloroforno como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 2-amino-6-(2-metil-5-nitro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [21] en forma de un sólido. [Rendimiento: 2,63 mg, 21,2%].

15 Una mezcla de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantofós) (8,6 mg, 0,0148 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] (6,81 mg, 0,0074 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. Se añadió (4-yodo-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (41,1 mg, 0,1247 mmol), 2-amino-6-(2-metil-5-nitro-fenil)-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (37,3 mg, 0,1247 mmol) y carbonato de cesio seco (100 mg, 0,31 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó calentar a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [22] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 12,3 mg, 19,7%].

A una solución de 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-

5 d]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,199 mmol) en el disolvente mixto de THF (3 mL) y metanol (3 mL) se añadió Pd al 10%/C, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [23] en forma de un sólido blancuzco [Rendimiento: 83,0 mg, 88,3%].

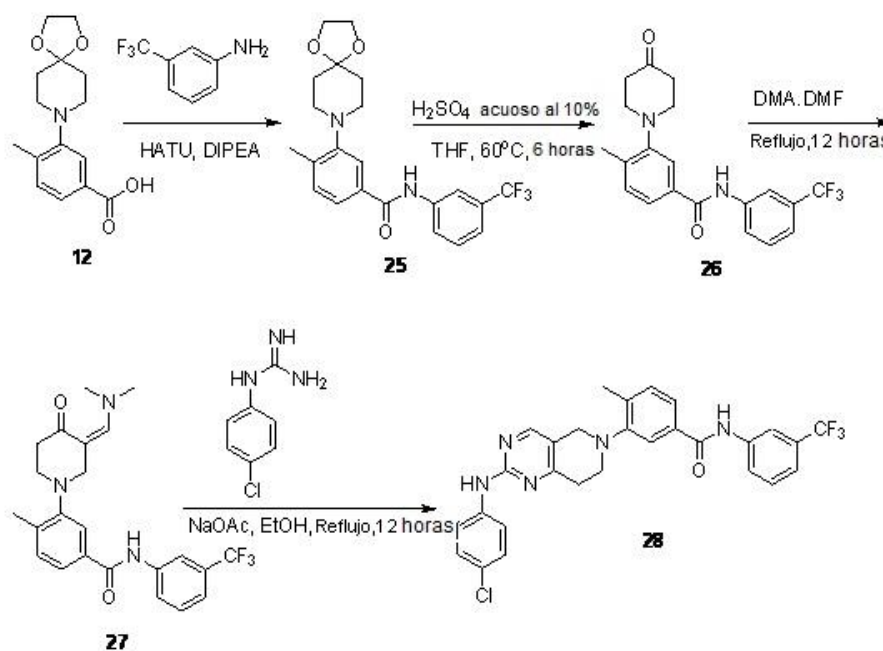
10 A una solución de 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (70,7 mg, 0,15 mmol), ácido 3-trifluorometil-benzoico (28,5 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (78 μ L, 0,45 mmol) en DMF se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 5% de bisulfato de sodio, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo) para dar 69,8 mg (72,3%) de N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida [24] en forma de un sólido amarillo claro.

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,9 (s, 1H), 8,25-8,4 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,82-7,9 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 3H), 7,25-7,35 (dd, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,6-3,92 (m, 6H), 2,5 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 6H).

EM: m/z 644,30 (M+1)⁺

Ejemplo 5

20 **3-[2-(4-Cloro-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-N-(3-trifluorometilfenil)benzamida [28]**



25 A una solución de 3-trifluorometil-fenilamina (24,1 mg, 0,15 mmol), ácido 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-benzoico [preparado como en la referencia 3] (41,5 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (78 μ L, 0,45 mmol) en DMF se añadió HATU (59 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa al 5% de bisulfato de sodio, solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo) para dar 43,1 mg (68,6%) de 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida [25] en forma de un sólido amarillo claro.

30 A una solución de 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida [100 mg, 0,237 mmol] en THF (2 mL) se añadieron 3 mL de H₂SO₄ acuoso al 10%. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y concentraron para dar el compuesto deseado, es decir, 4-metil-3-(4-oxo-piperidin-1-il)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida [26] en forma de un líquido viscoso pardo. [Rendimiento: 76,6 mg, 85,6%]. El compuesto obtenido

35

se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Una solución de 4-metil-3-(4-oxo-piperidin-1-il)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida [100 mg, 0,2656 mmol] en DMA.DMF [1 mL] se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-60%/hexano como eluyente para obtener el producto deseado puro, es decir, 3-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-piperidin-1-il)-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida [27] en forma de un sólido pardo [Rendimiento: 13,7 mg, 12,02%].

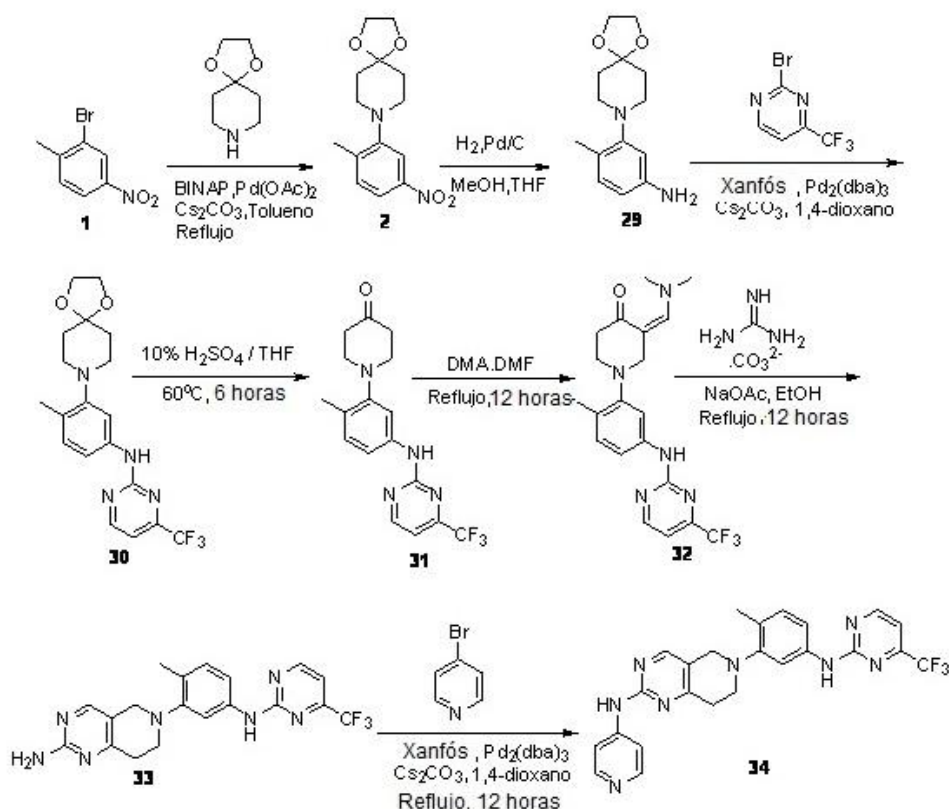
A una solución de 3-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-piperidin-1-il)-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)benzamida (17,9 mg, 41,7 mmol) en etanol (250 mL) se añadieron N-(4-cloro-fenil)-guanidina (28,32 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,32 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 3-[2-(4-cloro-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-N-(3-trifluorometil-fenil)benzamida [28] en forma de un sólido blancuzco. [Rendimiento: 1,83 mg, 8,2%].

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,26 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,4-3,32 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,42 (s, 3H)

EM: Calculado: m/z 538,1 (M+1)⁺

Ejemplo 6

[6-[2-Metil-5-(4-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piridin-4-il-amina [34]



Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo [BINAP] (54,35 mg, 0,085 mmol) y acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] (6,95 mg, 0,028 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. A esto se añadieron 14-dioxa-8-aza-espiro[4.5]-decano (100 mg, 0,699 mmol), 2-bromo-1-metil-4-nitro-benceno (181,29 mg, 0,839 mmol) y carbonato de cesio seco (683,5 mg, 2,097 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de

sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente proporcionó 8-(2-metil-5-nitro-fenil)-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano [2] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 193 mg, 82,7%].

5 A una solución de 8-(2-metil-5-nitro-fenil)-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano (100 mg, 0,278 mmol) en el disolvente mixto de THF (3 mL) y metanol (3 mL) se añadió Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 3-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-fenilamina [29] [Rendimiento: 84,9 mg, 95,2%] en forma de un sólido blancuzco.

10 Una mezcla de 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno [xantofós] (8,6 mg, 0,01488 mmol) y tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃] (6,81 mg, 0,00744 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. Se añadieron 5-bromo-pirimidina (19,7 mg, 0,1247 mmol), 3-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-fenilamina (30,96 mg, 0,1247 mmol) y carbonato de cesio seco (100 mg, 0,31 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente dio [3-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-fenil]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina [30] en forma de un sólido amarillo claro [Rendimiento: 4,05 mg, 29,8%].

20 A una solución de [3-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-fenil]-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amina [50 mg, 0,126 mmol] en THF (1 mL) se añadió 1 mL de H₂SO₄ al 10% (acuoso). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 horas y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto deseado, es decir, 1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-ona [31] en forma de un líquido viscoso. [Rendimiento: 40,9 mg, 92,2%]. El compuesto obtenido se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Una solución de 1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-ona [100 mg, 0,285 mmol] en acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida (DMA.DMF) [1 mL] se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto en bruto pardo oscuro obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30-60%/hexano como eluyente para obtener el producto deseado puro, es decir, 3-dimetil-aminometileno-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-ona [32] en forma de un sólido anaranjado [Rendimiento: 78,2 mg, 68,02%].

35 A una solución de 3-dimetil-aminometileno-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-ona (16,90 mg, 41,7 mmol) en etanol (250 mL) se añadieron carbonato de guanidina (30,17 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,40 mg, 334 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 2-5%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina [33] en forma de un sólido amarillo claro. [Rendimiento: 5,00 mg, 30,6%].

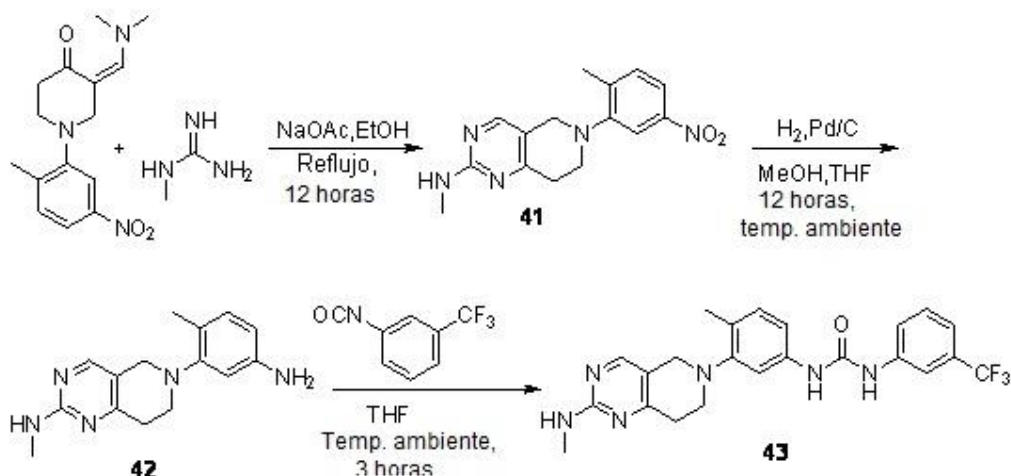
45 Una mezcla de 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno [xantofós] (8,6 mg, 0,01488 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃] (6,81 mg, 0,00744 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. Se añadieron 5-bromo-piridina (19,7 mg, 0,1247 mmol), 6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina (50,02 mg, 0,1247 mmol) y carbonato de cesio seco (100 mg, 0,31 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10%/hexano como eluyente dio {6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-piridin-4-il-amina [34] en forma de un sólido amarillo claro [Rendimiento: 17,75 mg, 29,8%].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65-8,55 (m, 3H), 8,5-8,4 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 2H), 7,85-7,75 (s ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,3 (s, 3H)

55 EM: m/z 478,9 (M+1)

Ejemplo 7

1-[4-Metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea [43]



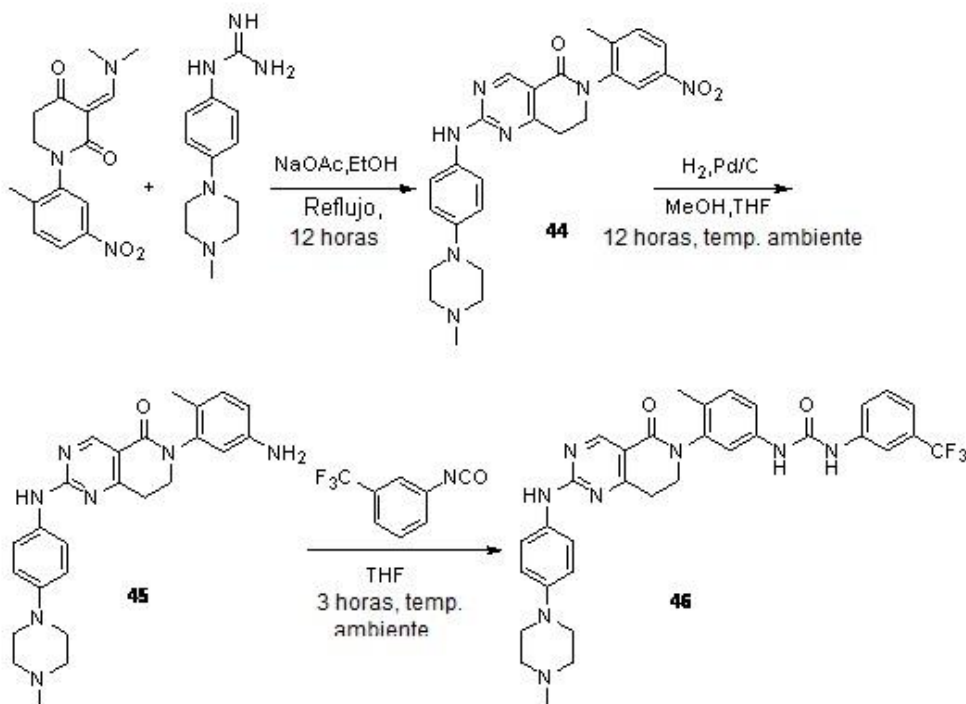
- 5 A una solución de 3-dimetilaminometilen-1-(2-metil-5-nitrofenil)piperidin-4-ona (12,06 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 1] en etanol (250 mL) se añadieron N-metil-guanidina (12,20 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,32 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro [41], es decir, metil-[6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina en forma de un sólido amarillo. [Rendimiento: 2,47 mg, 19,8%].
- 10 A una solución de metil-[6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina (100 mg, 0,33 mmol) en el disolvente mixto de THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-metil-amina [42] en forma de un sólido blancuzco [Rendimiento: 84,0 mg, 93,4%].
- 15 A una solución transparente agitada de [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-metil-amina (75 mg, 0,278 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió, todo de una vez, 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno (57,3 mg, 0,306 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para obtener una masa pegajosa que se lavó con hexano para obtener 83,4 mg de 1-[4-metil-3-(2-metilamino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea [43] [Rendimiento 65,6%] en forma de un sólido pardo claro.
- 20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,6-7,06 (m, 8H), 6,84 (d, 1H), 5,1-5,0 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,2-2,8 (m, 7H), 2,22 (s, 3H)

EM: m/z 457,1 (M+1)

25 Ejemplo 8

1-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)urea [46]



A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitro-fenil)-piperidina-2,4-diona (12,6 mg, 41,7 μmol) [preparada como en la referencia 2] en etanol (250 mL) se añadieron N-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (38,9 mg, 167 μmol) y acetato de sodio (27,38 mg, 334 μmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas.

5 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro, es decir, 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [44] en forma de un sólido. [Rendimiento: 4,30 mg, 21,9%].

10 A una solución de 6-(2-metil-5-nitro-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (100 mg, 0,211 μmol) en el disolvente mixto de THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [45] [Rendimiento: 86,45 mg, 92,3%] en forma de un sólido blanco.

15

A una solución transparente agitada de 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (75 mg, 0,169 μmol) en THF (1,5 mL) se añadió, todo de una vez, 1-isocianato-3-trifluoro-metil-benceno (34,7 mg, 0,186 μmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para obtener una masa pegajosa que se lavó con hexano para obtener 56,7 mg de 1-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea [Rendimiento 53,2%] en forma de un sólido pardo claro.

20

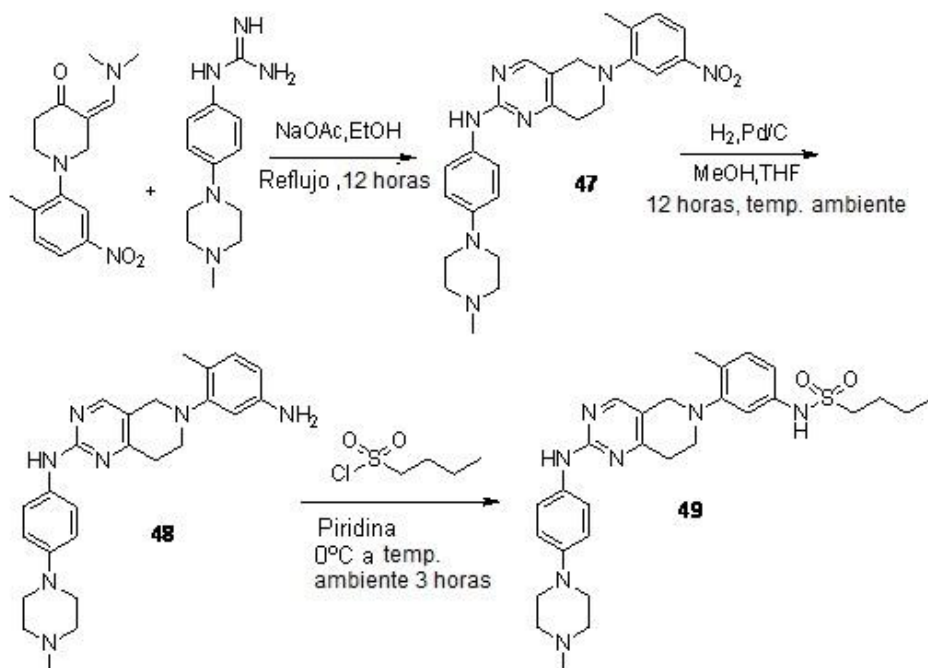
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,0 (s, 1H), 7,7-6,6 (m, 11H), 8,2-7,7 (m, 3H), 4,2-3,7 (m, 2H), 3,5-2,8 (m, 10H), 2,2-1,9 (m, 6H)

25

EM: m/z 631,2 (M+1)

Ejemplo 9

(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}fenil)amida del ácido butano-1-sulfónico [49]



A una solución de 3-dimetilaminometileno-1-(2-metil-5-nitrofenil)-piperidin-4-ona (12,06 mg, 41,7 mmol) [preparada como en la referencia 1] en etanol (250 mL) se añadieron N-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-guanidina (38,9 mg, 167 mmol) y acetato de sodio (27,32 mg, 334 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó [sulfato de sodio] y se concentró a vacío. El producto en bruto obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando metanol al 5-10%/cloroformo como eluyente para dar el producto deseado puro [47], es decir, [6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina en forma de un sólido amarillo. [Rendimiento: 3,65 mg, 19,0%].

A una solución de [6-(2-metil-5-nitro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina (100 mg, 0,217 mmol) en el disolvente mixto de THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo la presión de una botella de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina [48] en forma de un sólido blancuzco [Rendimiento: 83,7 mg, 89,6%].

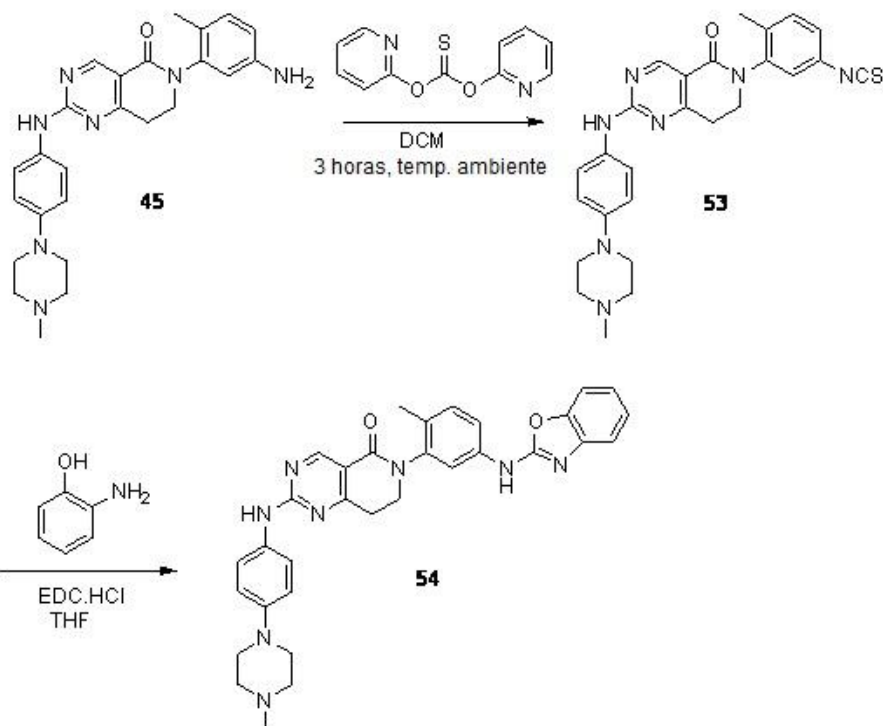
A una solución de [6-(5-amino-2-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina (50,0 mg, 0,116 mmol) en piridina (1 mL) a 0°C se añadió, gota a gota, cloruro de butano-1-sulfonilo (21,3 mg, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y luego se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. Luego, se dejó agitar durante 3 horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Luego, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con agua y luego con solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, metanol al 2-10% en cloroformo) para dar 50,4 mg (78,9%) de (4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-amida del ácido butano-1-sulfónico [49] en forma de un sólido blancuzco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,00-6,80 (m, 5H), 6,60-6,40 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,30-2,95 (m, 10H), 2,60 (t, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,25 (s, 2H)

EM: m/z 550,2 (M+1)

Ejemplo 10

6-[5-(Benzoxazol-2-ilamino)-2-metilfenil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [54]



5 A una solución transparente de 6-(5-amino-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (75 mg, 0,169 mmol) en DCM (5 mL) se añadió, todo de una vez, di(2-piridil)tionocarbonato (47 mg, 0,203 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para obtener una masa pegajosa que se lavó con hexano para obtener 70,3 mg de 6-(5-isotiocianato-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona [53] [Rendimiento: 85,6%] en forma de un producto de color pardo claro.

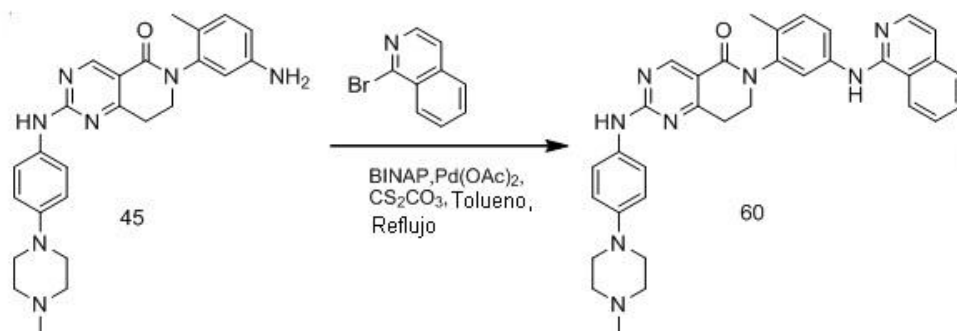
10 A una solución de 6-(5-isotiocianato-2-metil-fenil)-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (50,0 mg, 0,089 mmol) y 2-amino-fenol (9,73 mg, 0,089 mmol) en THF (5 mL) se añadió EDC.HCl (25,6 mg, 0,133 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 horas, la masa de reacción se concentró hasta sequedad para obtener un compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido se sometió a HPLC preparativa. El compuesto deseado, es decir, 6-[5-(benzoxazol-2-ilamino)-2-metil-fenil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona se obtuvo en forma de un sólido pardo [54] [Rendimiento: 57,7 mg , 63,2%].

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,7-7,0 (m, 10H), 6,95-6,85 (d, 2H), 4,1-3,95 (m, 1H), 3,85-8,7 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,5-2,4 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

EM: m/z 561,2 (M+1)

20 Ejemplo 11

6-(5-(Isoquinolin-1-ilamino)-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Una mezcla de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo [BINAP] (28,00 mg, 0,0451 mmol) y acetato de paladio(II) [Pd(OAc)₂] (5,00 mg, 0,022 mmol) en tolueno seco (3 mL) se agitó vigorosamente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión durante 30 minutos. A esto se añadieron 6-(5-amino-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona [45] (200 mg, 0,451 mmol), 1-bromo-isoquinolina (112,60 mg, 0,541 mmol) y carbonato de cesio seco (443,0 mg, 1,352 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante otros 30 minutos; la mezcla se dejó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los dos extractos orgánicos se reunieron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, luego se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La purificación adicional por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10% hexano como eluyente proporcionó 6-(5-(isoquinolin-1-ilamino)-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona [60] en forma de un sólido amarillo [Rendimiento: 223 mg, 87,0%].

Ejemplo 12 - Datos farmacológicos

Ensayos de las quinasas c-Src y Jak 2:

Se cribaron compuestos en el ensayo TR-FRET para la inhibición de las quinasas JAK2 y c-Src. Como sustrato para JAK2 y c-Src se utilizó *Ultra light poly GT* (Perkin Elmer) con una concentración de ATP de 10 μ M y 50 μ M, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con Eu (Perkin Elmer) se añadió a 1 nM y se midió la emisión de fluorescencia a 615 nm y 665 nm con una longitud de onda de excitación de 340 nm. La relación entre 665 y 615 nm es proporcional a la fosforilación del sustrato y a la actividad de la quinasa. El ajuste de la curva de dosis-respuesta se llevó a cabo usando el programa informático GraphPad Prism.

Ensayo de transferencia de Western en células para pStat3 (ICW):

Se sembraron células A431 en una microplaca de 96 pocillos. Después de privarlas de suero durante una noche, las células se incubaron con los compuestos durante 2 horas. Las células se fijaron con paraformaldehído al 4% en PBS y luego se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,1% en PBS (PBST). Las células se bloquearon con BSA al 5% en PBST durante 2 horas, seguido por incubación durante una noche con anticuerpo para fosfo Stat3. Las células se lavaron e incubaron con anticuerpo secundario anti-conejo marcado con europio durante 2 horas. Después de lavado, se añadió a los pocillos solución mejoradora. La microplaca se leyó con el instrumento Victor en el ajuste de europio. Se utilizaron lecturas Hoechst para normalizar el número de células. Se calcularon los valores de la CI₅₀ con los valores normalizados de europio usando el programa GraphPad Prism.

Ensayo de viabilidad celular (ensayo XTT):

Se sembraron células Mda-Mb-231 o A549 en una microplaca de 96 pocillos. Al día siguiente se añadieron los compuestos a las células y se incubaron durante 72 horas. El tratamiento con los compuestos se realizó por triplicado. Después de 72 horas se aspiraron los medios de cultivo celular de los pocillos y se añadió una solución de trabajo de XTT y las placas se incubaron durante 2-5 horas. La absorbancia de las muestras se midió con un espectrofotómetro a una longitud de onda de 465 nM. Los valores de la CE₅₀ se calcularon usando del programa GraphPad Prism. Las líneas celulares tumorales utilizadas en los ejemplos de la presente invención se obtuvieron de ATCC. La descripción de las líneas celulares se incluye en la siguiente tabla:

Línea celular	Origen	Fuente y enlace a detalles
B16F10	Melanoma de ratón	ATCC
A549	Carcinoma de pulmón humano	ATCC
A431	Carcinoma epidermoide humano	ATCC

Mda-Mb-231	Carcinoma de mama humano	ATCC
------------	--------------------------	------

Abreviaturas:

IP	:	Intraperitoneal(mente)
IV	:	Intravenosa(mente)
MTV	:	Volumen Tumoral Medio
Nº	:	Número de
NS	:	No significativo
S	:	Significativo
SA	:	Sacrificado
SC	:	Subcutánea(mente)
V	:	Volumen
Vs	:	<i>Versus</i>
<i>HPC</i>	:	Hidroxipropilciclodextrina
<i>PBS</i>	:	Solución salina tamponada con fosfato
<i>MPK</i>	:	mg por Kg de peso corporal
<i>MTD</i>	:	Dosis Máxima Tolerada
<i>TGI</i>	:	Inhibición del crecimiento tumoral
<i>PD</i>	:	Farmacodinámica
<i>ATD</i>	:	Dosis de Toxicidad Aguda
<i>N/D</i>	:	No determinado

Resultados

- 5 Las Tablas 2 y 4 ponen de manifiesto que los compuestos de la presente invención presentan una actividad de inhibición dual contra las quinasas c-SRC y JAK (JAK2 y JAK1) y que, por lo tanto, cumplen los requisitos de la presente invención. La Tabla 2 también muestra la actividad de inhibición *in vitro* del crecimiento celular en las líneas celulares cancerígenas A431, A549 y MDA-MB-231, así como también una actividad de inhibición de la fosforilación de STAT3 en la línea celular cancerígena A431.
- 10 La Tabla 3 muestra la actividad de Dasatinib (un inhibidor de c-SRC) y TG101348 (un inhibidor de JAK2 altamente selectivo). Puede llegarse a la conclusión que estos compuestos no son inhibidores duales. Además, la actividad inhibidora de la fosforilación de STAT3 es menos eficaz con estos compuestos en comparación con los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Tabla 2

Nº de Compuesto	JAK2		JAK2 Cl ₅₀ (nM)	c-SRC		c-SRC Cl ₅₀ (nM)	MDA-MB-231 CE ₅₀ (µM)	A549 CE ₅₀ (µM)	A431 CE ₅₀ (µM)	Inhibición de pSTAT3 (nM)
	% de inhibición a			% de inhibición a						
	100 nM	1 µM		100 nM	1 µM					
83			32			4	0,305	-	0,240	240
76			61			30	2,15	-	0,135	130
86			45			28	0,53	0,078	0,57	580
92			7			2	0,005	-	0,026	26
94			19			2	0,05	-	0,180	160
98			7			1	0,05	-	0,061	60
99			14			6	0,12	-	0,29	300
106	85	98	18	99	100	2	0,31	-	0,22	220
107	72	94	40	93	98	1	0,61	-	0,12	120
108	89	98	12	98	100	1	2,6	-	-	
75	94	97				19	4,67		1,06	
117			18	80	96		0,66	0,025	0,33	340
119			8	95	98		0,38			280
120			36	94	95		2,5			
123			9			3	0,83			190
131			40	74	90		0,88	-	-	
132			3			5	0,041	0,047	-	480
146			5			6	0,37			350
147	88	93	21	67	90	-	0,72	-	-	

Nº de Compuesto	JAK2		JAK2	c-SRC		c-SRC	MDA-MB-231	A549	A431	Inhibición de pSTAT3
148	94	96	5	99	99	2,4	0,034	-	-	270
155			18			2	1,2	-	-	
162	92	97	6	73	81	27	1,38	1,14	0,60	350
164	68	91	46	70	79	26				
165	74	93	54	93	98	16	0,44	-	0,32	257
166	74	93	48	60	87	27				
167	95	97	5,3	97	98	27				283
170	64	93	70	26	58	-				
171	92	97	19	74	87	20	1,30	2,10	-	471
172	94	97	9	66	72		1,84	-	-	
174	94	97	8,8	95	98	-				161
176	89	94	15	87	96	13	0,33	-	-	
177	84	94	10	86	96	20	0,12	-	-	290
178	91	92	7	77	90	17	1,75	-	-	150
179	81	92	6,4	79	93	15	0,90	-	-	280
180	67	91		66	87		1,62	1,48	1,07	140
181	85	93		53	77		3,34	2,54	1,3	
182	55	85		51	80		2,76	1,08	5,07	
7			83			16	3,60	3,40	1,45	450
17			3			2	0,044	0,01	0,092	150
45			15			10	1,83	1,07	1,4	220
137			28			7	0,074	0,426	0,67	670

Nº de Compuesto	JAK2	JAK2	JAK2	c-SRC	c-SRC	c-SRC	MDA-MB-231	A549	A431	Inhibición de pSTAT3
58			44			19	3,82	-	-	
77	80	96				17	4,92	-	0,512	510
153			4	98	99		0,61			
160			15			66				

Tabla 3

Compuesto	JAK2		JAK2	c-SRC	c-SRC	MDA-MB-231	A549	A431	Inhibición de pSTAT3
	% de inhibición a	C ₅₀							
Dasatinib	100 nM	1 µM	(nM)	100 nM	1 µM	(µM)	(µM)	(µM)	(nM)
		55		5		0,044	>10		1057
TG101348			2	77		0,68	1,2		>10000

Tabla 4

Nº de Compuesto	JAK1		JAK1
	% de inhibición a		CI ₅₀
	100 nM	1 µM	(nM)
179			12
171	61	84	
117			24
45	56	82	116
17	85	89	
15	49	73	
18	82	89	
23	84	88	
25	58	96	
26	57	79	
28	66	79	
9	58	85	

Actividad antitumoral en un modelo de metástasis de B16F10 y supervivencia:

- 5 Inyección IV de $0,1 \times 10^6$ células tumorales B16F10 en la vena de la cola de 60 ratones C57B16 machos. Un día después de la inyección de las células tumorales, los ratones se dividieron aleatoriamente en 4 grupos de 15. De los 15, se sacrificaron 6 ratones el día 14 para contar los focos metastásicos en los pulmones. A los 9 restantes se les dosificó continuamente hasta su morbilidad/mortalidad para registrar la supervivencia.

Formulación: HPC al 20%, solución de etanol al 2% en PBS para el compuesto N° 45

Solución salina normal para Taxol®

- 10 Vía de dosificación: oral para el compuesto N° 45 e i.p. para Taxol®

Volumen de dosis: 10 mL/Kg de peso corporal

Programa de dosificación: una vez al día durante 14 días consecutivos (Q1Dx14) para el estudio de metástasis y una vez al día continuamente hasta su morbilidad/mortalidad para el estudio de supervivencia

Dosificación:

- 15 Grupo 1: vehículo de control - 0 MPK (mg/kg) del compuesto N° 45
 Grupo 2: 5 MPK de Taxol®
 Grupo 3: 30 MPK del compuesto N° 45
 Grupo 4: 100 MPK del compuesto N° 45

Registro diario del peso corporal de los animales

- 20 Observación dos veces al día de los signos clínicos, morbilidad y mortalidad

Sacrificio de los ratones a T_{max} (0,75 horas) el día de la última dosis

Se contaron los focos metastásicos en los pulmones

Observaciones durante la necropsia: patología macroscópica de órganos internos, tales como pulmón, hígado, riñón,

bazo e intestinos y en caso de patología macroscópica se observa la histopatología de estos órganos. Se recogió plasma para la estimación de la concentración del fármaco y se usó sangre completa para aislar las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) para determinar la inhibición de pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD.

5 Se llevó a cabo un estudio similar con los compuestos N° 117 y N° 179.

Resultados:

10 Las Figuras 1 y 2 muestran una mejor actividad de inhibición de los compuestos de la presente invención en comparación con Taxol® (paclitaxel; un fármaco estándar utilizado en el modelo B16-F10). Si bien paclitaxel no tiene actividad de inhibición de las quinasas c-SRC o JAK, paclitaxel modula la actividad de STAT3 por la pérdida de la fosforilación de STAT3 (paclitaxel interrumpe la interacción de STAT3 con tubulina).

Actividad antitumoral en el modelo de xenoinjerto A549:

Experimento 1

15 Inyección subcutánea (SC) de 5×10^6 células tumorales A549 en el lomo izquierdo de 48 ratones atímicos hembras. Después de 14 días de la inyección de las células tumorales, los ratones se dividieron aleatoriamente en 6 grupos de 8 cada uno, con un volumen tumoral medio de $134 \pm 5 \text{ mm}^3$.

Formulación: HPC al 20%, solución de etanol al 2% en PBS para los compuestos N° 45, 117 y 179.

Solución salina normal para Erlotinib®

Vía de dosificación: oral para los compuestos N° 45, 117 y 179, y Erlotinib®

Volumen de dosis: 10 mL/Kg de peso de corporal

20 Programa de dosificación: una vez al día durante 14 días consecutivos (Q1Dx14)

Dosificación:

Grupo 1. Vehículo de control

Grupo 2. Erlotinib® - 100 MPK

Grupo 3. Compuesto N° 45 – 10 MPK

25 Grupo 4. Compuesto N° 45 – 30 MPK

Grupo 5. Compuesto N° 45 – 100 MPK

Grupo 6. Compuesto N° 117 – 30 MPK

Grupo 7. Compuesto N° 117 – 100 MPK

Grupo 8. Compuesto N° 179 – 10 MPK

30 Grupo 9. Compuesto N° 179 – 30 MPK

Registro diario del peso corporal de los animales

Volúmenes tumorales registrados tres veces a la semana

Observación dos veces al día de los signos clínicos, morbilidad y mortalidad

Sacrificio de los ratones a T_{max} (0,75 horas) el día de la última dosis

35 Observaciones durante la necropsia: patología macroscópica en órganos internos, tales como pulmón, hígado, riñón, bazo e intestinos y en caso de patología macroscópica se observa la histopatología de estos órganos. Se recogió plasma para la estimación de la concentración del fármaco y se usó sangre completa para aislar las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) para determinar la inhibición de pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD. Los tumores se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para estimar pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD.

40

Experimento 2

Inyección subcutánea (SC) de 5×10^6 células tumorales A549 en el lomo izquierdo de 24 ratones atímicos hembras.

ES 2 470 190 T3

Después de 14 días de la inyección de las células tumorales, los ratones se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de 8 cada uno, con un volumen tumoral medio de $75 \pm 7 \text{ mm}^3$.

Formulación: HPC al 20%, solución de etanol al 2% en PBS para el compuesto N° 45.

Solución salina normal para Erlotinib®

5 Vía de dosificación: oral para el compuesto N° 45 y Erlotinib®

Volumen de dosis: 10 mL/Kg de peso de corporal

Programa de dosificación: una vez al día durante 14 días consecutivos (Q1Dx14)

Dosificación:

Grupo 1. Vehículo de control

10 Grupo 2. Compuesto N° 45 – 150 MPK

Grupo 3. Erlotinib® - 100 MPK

Registro diario del peso corporal de los animales

Volúmenes tumorales registrados tres veces a la semana

Observación dos veces al día de los signos clínicos, morbilidad y mortalidad

15 Sacrificio de los ratones a T_{\max} (0,75 horas) el día de la última dosis

Observaciones durante la necropsia: patología macroscópica en órganos internos, tales como pulmón, hígado, riñón, bazo e intestinos y en caso de patología macroscópica se observa la histopatología de estos órganos. Se recogió plasma para la estimación de la concentración del fármaco y se usó sangre completa para aislar las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) para determinar la inhibición de pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD. Los tumores se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para estimar pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD.

20

Resultados:

La Figura 3 muestra que los compuestos de la presente invención tienen una inhibición igual o mejor del crecimiento tumoral en comparación con Erlotinib, un inhibidor específico de la tirosina quinasa EGFR, lo que sugiere que la combinación de los compuestos con un inhibidor fuerte de la tirosina quinasa EGFR podría conducir a efectos sinérgicos por la inhibición combinada de las vías STAT3 y EGFR.

25

Actividad antitumoral en el modelo de xenoinjerto A431:

Inyección subcutánea (SC) de 5×10^6 células tumorales A431 con Matrigel® en el lomo izquierdo de 24 ratones atímicos hembras. Después de 14 días de la inyección de las células tumorales, los ratones se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de 8 cada uno, con un volumen tumoral medio de $90 \pm 1 \text{ mm}^3$.

30

Formulación: HPC al 20%, solución de etanol al 2% en PBS para el compuesto N° 45.

Solución salina normal para Gefitinib®

Vía de dosificación: oral para el compuesto N° 45 y Gefitinib®

Volumen de dosis: 10 mL/Kg de peso de corporal

35 Programa de dosificación: una vez al día durante 14 días consecutivos (Q1Dx14)

Experimento PK-PD en el modelo A431:

Se dejó que los tumores crecieran hasta un tamaño de 250 mm^3 . Los compuestos se dosificaron una vez y se recogieron las PBMC y los tumores a T_{\max} para la estimación de pStat3. También se recogió plasma para estimar la concentración del fármaco.

40 Experimento de eficacia en el modelo A431:

Dosificación:

Grupo 1. Vehículo de control

Grupo 2. Compuesto N° 45 – 150 MPK

Grupo 3. Gefitinib® - 100 MPK

Registro diario del peso corporal de los animales

Volúmenes tumorales registrados tres veces a la semana

5 Observación dos veces al día de los signos clínicos, morbilidad y mortalidad

Sacrificio de los ratones a T_{max} (0,75 horas) el día de la última dosis

10 Observaciones durante la necropsia: patología macroscópica en órganos internos, tales como pulmón, hígado, riñón, bazo e intestinos y en caso de patología macroscópica se observa la histopatología de estos órganos. Se recogió plasma para la estimación de la concentración del fármaco y se usó sangre completa para aislar las PBMC para determinar la inhibición de pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD. Los tumores se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80°C para estimar pStat3 por citometría de flujo como una lectura de PD.

Determinación de la concentración del fármaco en plasma:

15 Se trataron muestras de plasma con acetonitrilo y se centrifugaron. El líquido sobrenadante se evaporó hasta sequedad, se reconstituyó con la fase móvil y luego se analizó para la concentración del fármaco por CL-EM/EM en modo MRM. Las muestras tumorales se homogeneizaron y luego se sometieron al mismo procedimiento que el plasma. Se utilizó un conjunto de patrones de calibración y muestras para control de calidad tanto para las muestras de plasma como de tumores.

Cuantificación de pStat3 en las PBMC y tumores:

20 **Extracción de sangre y tratamiento de los compuestos**

Se extrajo sangre venosa de la vena retro-orbital y se pasó a un tubo de ensayo Vacutainer BD (tampón de citrato de Na 0,109 M, 3,2%) BD Franklin (N° 8019827) y se transfirió a una placa de 6 pocillos (Costar N° 3516). La fosforilación de Stat3 se estimuló por la adición de hIL6 (10 µg/mL) durante 30 minutos a 37°C. La sangre se fijó con formaldehído (2% v/v final) durante 10 minutos a 37°C.

25 **Separaciones de las PBMC**

Se colocó sangre sobre el medio Histopaque templado (Sigma N° de catalogo 10771, proporción de 1:2, 3,5 mL de sangre + 7,5 mL de Histopaque). Se centrifugó (Eppendorf N° 5810R, rotor A-4-62) a 1500 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente (con desaceleración cero). La capa leucocítica (PBMC) se separó aspirando la capa translúcida con una pipeta y se lavó dos veces con PBS -1x

30 **Permeabilización**

Las PBMC pre-enfriadas se permeabilizaron añadiendo metanol enfriado con hielo, mientras se agitaban con vórtice moderadamente (volumen final, MeOH al 90% v/v) y se incubaron durante 30 minutos en hielo.

Tinción utilizando anticuerpos (Ab) primarios y anticuerpos secundarios conjugados no marcados.

35 Las PBMC permeabilizadas se lavaron una vez con PBS. Las PBMC se volvieron a poner en suspensión hasta 2×10^6 células en 200 µL de tampón de incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente (TA). Se añadió Ab primario (dilución 1:100) y se incubó durante 45 minutos a TA. Se lavaron como antes (dos veces) y se volvieron a poner en suspensión en Ab secundario conjugado con fluorocromo (dilución 1:500) y se incubaron a TA a oscuras durante 30 minutos. Se lavaron y volvieron a poner en suspensión en 500 µL de PBS.

Análisis de pStat3 por FACS

40 Se midió pStat3 usando una máquina calibradora FACS (BD). Se utilizaron las PBMC no teñidas para los ajustes de citometría. Las PBMC teñidas con Ab primario (anticuerpo policlonal de conejo para pSTAT3-phosphor Y705- Abcam N° ab30646) y Ab secundario (anticuerpo anti-conejo de cabra IgG-Zymed 81-6111) [tratados como control (pico M1)], y las células estimuladas solo con IL-6 teñidas con isotipos de control se trataron como control positivo [desplazamientos de los picos hacia el lado derecho (M2)]. Se observaron picos de células tratadas con compuesto/inhibidor más IL6 [desplazamientos hacia el lado izquierdo]. Se representaron gráficamente los histogramas (número de células V/s FL1-H). Se calculó el porcentaje de células que se fosforilaron por estimulación con IL6 (población M2) y la inhibición de la fosforilación por inhibidor (disminución de la población M2) sobre el histograma por los picos de marcado, M1 y M2.

Tumores:

Se separó el tumor y se trituraron 200 mg del mismo (45 mg por mL) usando IKA 10 a velocidad N° 4 durante 10 segundos. Se tamizó el extracto de tumor por un tamiz de 100 µ, se centrifugó a 900 g durante 10 minutos. Las células se volvieron a poner en suspensión brevemente en 0,5-1 mL de PBS. Se añadió formaldehído a una concentración final de formaldehído de 2-4%. Se fijaron durante 10 minutos a 37°C. Los tubos se enfriaron con hielo durante 1 minuto.

Permeabilización

Se permeabilizaron las células añadiendo lentamente metanol al 100% enfriado con hielo a células pre-enfriadas, mientras se agitaban moderadamente con vórtice, hasta una concentración final de metanol del 90%. Alternativamente, para eliminar la fijación previa a la permeabilización, se sedimentaron las células por centrifugación y se pusieron de nuevo en suspensión en metanol al 90%. Se incubaron durante 30 minutos en hielo. A continuación las células se tiñeron o se conservaron a -20°C en metanol al 90%. Se tomaron partes alícuotas de 0,5-1x10⁶ células en cada tubo de ensayo (en volumen). Se añadieron a cada tubo 2-3 mL de tampón de incubación y se lavaron por centrifugación. Se repitieron las operaciones anteriores. Las células se volvieron a poner en suspensión en 100 µL de tampón de incubación por tubo de ensayo. Se analizaron por citometría de flujo como las PBMC.

Resultados:

Tabla 5

Modelo:		Modelo B16F10		Modelo de xenoinjerto A549		
Compuesto	Dosis	Inhibición de la metástasis	% de inhibición de pStat3 en las PBMC	% de TGI (inhibición del crecimiento tumoral)	% de inhibición de pStat3 en las PBMC	% de inhibición de pStat3 en tumores
45	10 MPK	n/d	n/d	28,90	55,61	44,46
	30 MPK	73%	66	55,62	60,66	48,92
	100 MPK	75%	73	63,86	65,28	61,51
	150 MPK	n/d	n/d	53,74	76,56	57,08
Taxol	5 MPK	32%	25	n/a	n/a	n/a
Erlotinib	100 MPK	n/a	n/a	59,55	44,43	28,14
Vinorelbina	8 MPK	n/a	n/a	51,89	28,8	25,2
Gefitinib	100 MPK	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Modelo:		Modelo de xenoinjerto A431		
Compuesto	Dosis	% de TGI	% de inhibición de pStat3 en las PBMC	% de inhibición de pStat3 en tumores
45	10 MPK	n/d	n/d	n/d
	30 MPK	n/d	n/d	n/d
	100 MPK	52,55	56,32	44,3
	150 MPK	n/d	n/d	n/d
Taxol	5 MPK	n/a	n/a	n/a
Erlotinib	100 MPK	n/a	n/a	n/a
Vinorelbina	8 MPK	n/a	n/a	n/a

Modelo:		Modelo de xenoinjerto A431		
Compuesto	Dosis	% de TGI	% de inhibición de pStat3 en las PBMC	% de inhibición de pStat3 en tumores
Gefitinib	100 MPK	94,25	54,1	45,44

1. El compuesto N° 45 mostró buena tolerancia (hasta 250 MPK) en ratones atímicos.
2. El compuesto N° 45 no causa efectos de toxicidad pronunciada sobre los órganos principales tras un tratamiento de una vez al día durante 14 días en ratones atímicos con la excepción de desviaciones menores en el tracto gastrointestinal.
3. En el modelo de metástasis B16F10, el compuesto N° 45 mostró buena actividad antitumoral. El compuesto N° 45 a 100 MPK causó una reducción del 75% en recuentos metastásicos en pulmones cuando se administró Q1Dx14.
4. La actividad antitumoral del compuesto N° 45 en el modelo de supervivencia B16F10 dio como resultado una ventaja de supervivencia del 37,5% que es significativa para un modelo tan agresivo (dosificación: Q1Dx14).
5. En el modelo de xenoinjerto A549 el compuesto N° 45 a 100 MPK (Q1Dx14) mostró una inhibición del crecimiento tumoral del 64%. Una dosis mayor que 150 MPK dio como resultado una TGI de 54, si bien no estadísticamente significativa a partir del resultado para 100 MPK.
6. No se observaron grandes efectos de toxicidad relaciona con compuestos hasta 150 MPK del compuesto N° 45 durante el estudio de eficacia en A549.

Se muestran resultados adicionales, obtenidos con los compuestos N° 117 y 179, en la Tabla 6 y en la Figura 4.

Tabla 6

Ensayos	Compuesto N° 45	Compuesto N° 117	Compuesto N° 179
MTD (MPK)	250	100	30
% de inhibición de pSTAT3 en las PBMC (estudio MTD)	84% a 100 MPK	83% a 100 MPK	65% a 30 MPK
Eficacia – B16F10 a 100 MPK			
Ventaja de supervivencia	9 días	1 día	4 días
% de inhibición de metástasis	75%	26%	47%
Eficacia – A549 a 100 MPK			
TGI	64% a 100 MPK	56% a 100 MPK	68% a 30 MPK
% de inhibición de pSTAT3 (tumor)	62% a 100 MPK	47% a 100 MPK	79% a 30 MPK
Eficacia – A431 a 100 MPK			
TGI	48%	54%	67%
% de inhibición de pSTAT3 (tumor)	45%	10%	54%

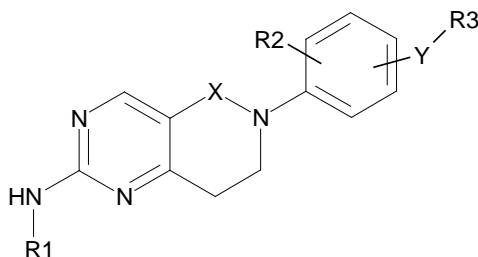
- 5 Un elevado volumen de distribución de un compuesto indica que el compuesto penetra en órganos y tejidos, siendo adecuado para el tratamiento de tumores sólidos, mientras que un bajo volumen de distribución indica que el compuesto presente una menor capacidad de penetrar en órganos y tejidos y que, por lo tanto, permanece en la circulación sanguínea. Por lo tanto, los compuestos con un volumen de distribución débil como el compuesto N° 171 son más adecuados para el tratamiento de tumores sanguíneos (hematológicos). La Tabla 8 proporciona algunos valores de distribución de volumen de los compuestos de la presente invención.

Tabla 8

N° del compuesto	Vd (mL/kg)
45	5894
171	794
185	583,2
17	7700
162	3350
155	11807
131	7141
147	20606

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) que tiene la estructura:



(I)

5 donde

R1 es H, arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo o heterociclilalquilo sustituido,

X es CH₂ o C=O

R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno, CF₃ u O-alquilo (C₁-C₆)

10 Y es -NHCO-, -CONH-, -NHCO₂-, -NH-, -NCH₃-CO-, -NHCH₂-, O, -NHCONH- o -NHCOCH₂-

R3 es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo

15 en donde el término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíciclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo;

el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o fusionado o espiro policíclico;

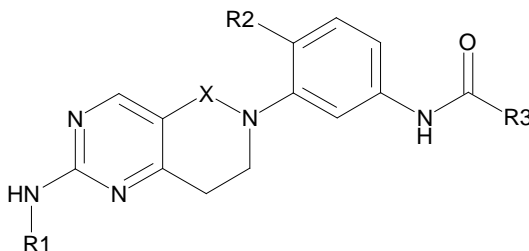
20 el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema anular de 3 a 10 miembros no aromático, parcialmente no saturado o completamente saturado, que incluye anillos individuales de 3 a 8 átomos y sistemas anulares bi- o tri-cíclicos que pueden incluir anillos de arilo o heteroarilo aromáticos de seis miembros fusionados a un anillo no aromático;

25 el término "sustituido" se refiere a la sustitución con uno o más o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, haloalcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, amina sustituida o no sustituida, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituida o no sustituida;

30

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula (II) que tiene la estructura:



(II)

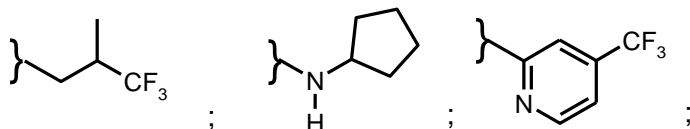
donde

R1 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenilo sustituido, piridina o piridina sustituida,

X es CH₂ o C=O

R2 es H, alquilo (C₁-C₆), halógeno u O-alquilo (C₁-C₆),

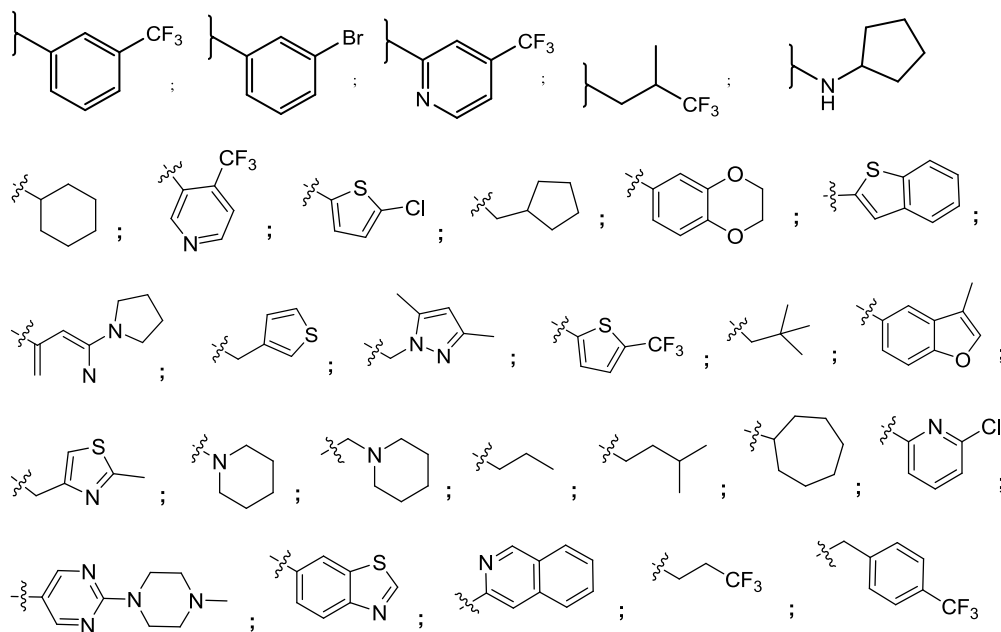
5 R3 es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,



10 y donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo de C₁-C₄ sustituido con halo o nitrilo, -O-alquilo (C₁-C₄), halógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R3 se selecciona del grupo que consiste en:



15

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

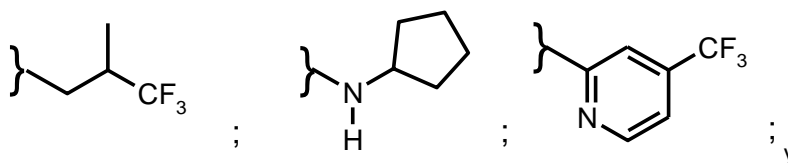
R1 es fenilo sustituido o piridina sustituida,

20

X es CH₂ o C=O

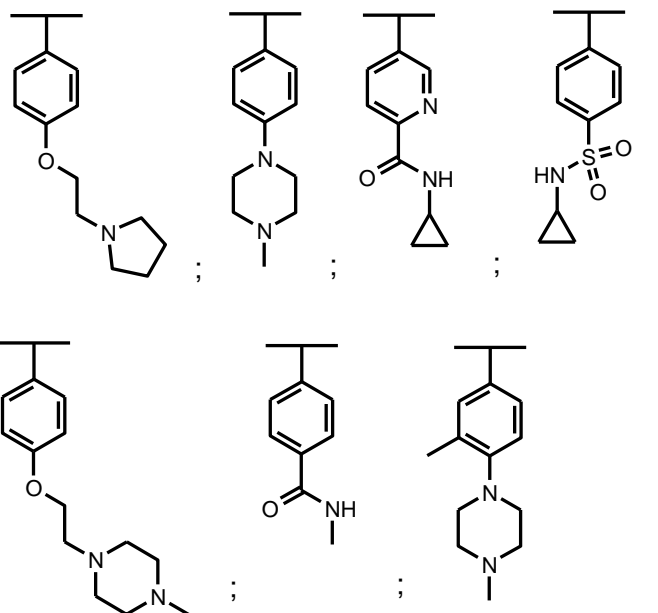
R2 es H, CH₃, Cl o F

R3 se selecciona del grupo que consiste en:



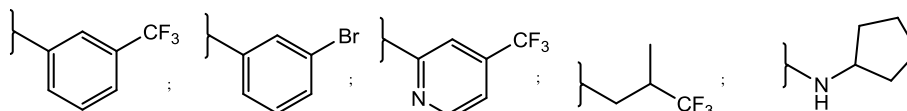
fenilo sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que comprende Cl, F, Br CF₃ y CH₃.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R1 se selecciona del grupo que consiste en:



5 y

R3 se selecciona del grupo que consiste en:



6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

10 N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Ciclopropilamida del ácido 5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico

15 N-{3-[2-(4-Ciclopropilsulfamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

20 {4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

4,4,4-Trifluoro-3-metil-N-[4-metil-3-(2-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenilamino}-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-butiramida

1-ciclopentil-3-(4-metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-urea

25 N-(4-Metil-3-{5-oxo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

N-{4-Cloro-3-[2-(4-ciclopropilcarbamoilmetoxi-fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-

fenil)-3-trifluorometil-benzamida

N-(4-Cloro-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

5 3-Bromo-N-(4-metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-benzamida

N-(4-Cloro-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en:

10 N-(4-Metil-3-{2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

Ciclopropilamida del ácido 5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-piridina-2-carboxílico

15 {4-Cloro-3-[2-(4-metilcarbamoil-fenilamino)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-amida del ácido 4-trifluorometil-piridina-2-carboxílico

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(4-Cloro-3-{2-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida

20 N-{4-Cloro-3-[2-(4-ciclopropilcarbamoilmetoxi-fenilamino)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en terapia.

25 10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y al menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en un método para tratar enfermedades asociadas a la activación de la vía STAT3, por inhibición de múltiples dianas de c-SRC y JAK2.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde dicha enfermedad es cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades óseas y enfermedades hematológicas.

30 13. El compuesto de la reivindicación 12, donde dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer uterino, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado y cáncer de próstata, y donde dicho compuesto es cualquiera de los compuestos de la reivindicación 7.

35 14. El compuesto de la reivindicación 12, donde dicho cáncer es mieloma múltiple, leucemias, neoplasias mieloproliferantes y linfomas, y donde dicho compuesto es cualquiera de los compuestos de la reivindicación 8.

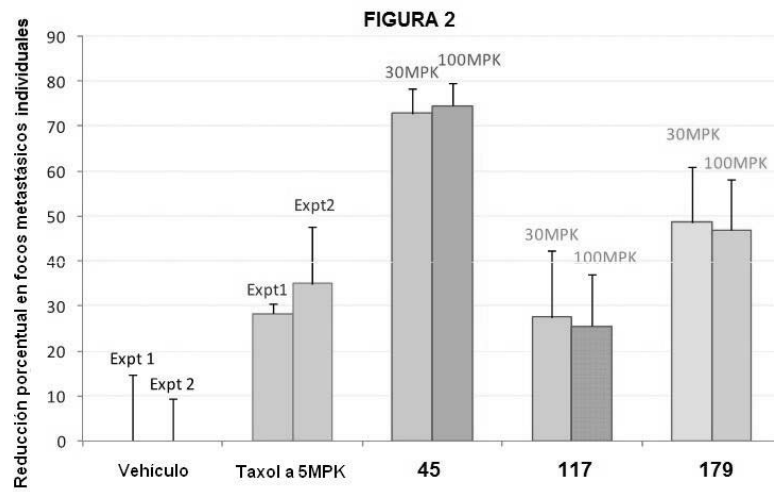
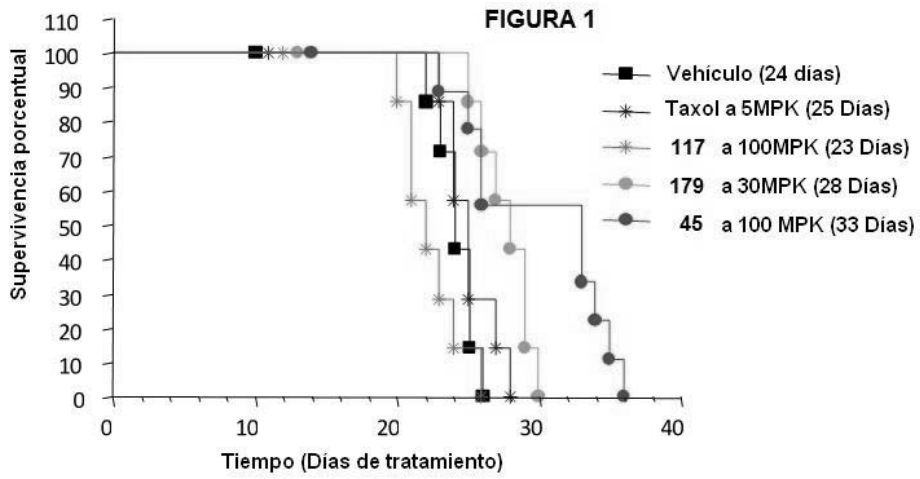


FIGURA 3

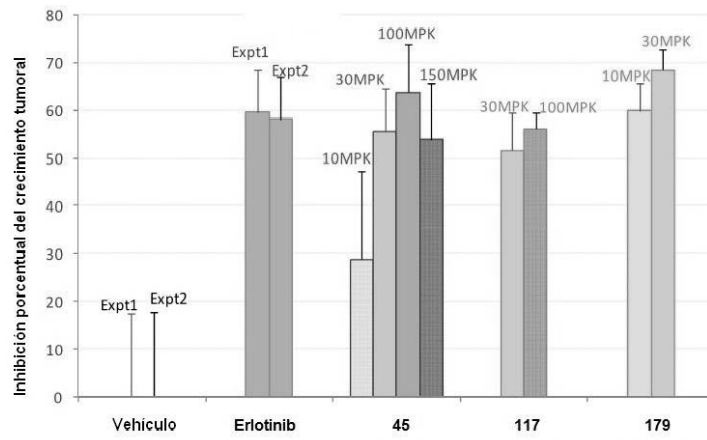


FIGURA 4

