



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 587 514**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2012 PCT/US2012/026685**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12161812**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2012 E 12716781 (5)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2681221**

④ Título: **Inhibidores tricíclicos de quinasas**

⑩ Prioridad:

28.02.2011 US 201161447405 P

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2016

⑬ Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

⑭ Inventor/es:

TONG, YUNSONG;
PENNING, THOMAS, D.;
FLORJANCIC, ALAN;
MIYASHIRO, JULIE y
WOODS, KEITH W.

⑭ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 587 514 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

Inhibidores tricíclicos de quinasas

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la quinasa Wee-1, métodos de producción de los compuestos, composiciones que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento que utilizan los compuestos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

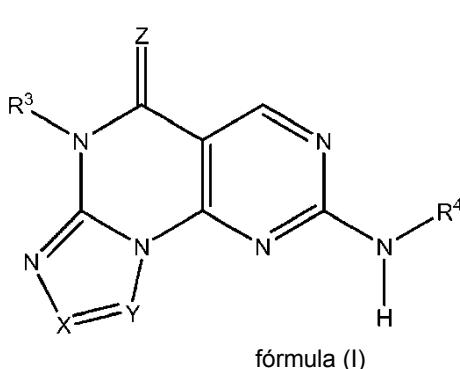
Para sufrir una división celular adecuada, las células eucariotas tienen que replicar fielmente su genoma y segregar luego correctamente sus cromosomas en dos células hijas. Este proceso de división celular, denominado también el ciclo celular, es un proceso gradual que está controlado por puntos de comprobación a fin de asegurar la integridad genómica. Una vez completada la replicación del DNA (fase S), las células entran en una fase de crecimiento (fase G2) antes de proceder a la mitosis para segregación de los cromosomas (fase M). Un regulador clave de la mitosis es la quinasa Cdk1 (denominada también Cdc2) (Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344, 503-508). La activación de Cdk1 da como resultado el comienzo de la mitosis, y su desactivación subsiguiente inicia la salida de la mitosis. Cdk1 es activada por la fijación de Ciclina A o Ciclina B. Ambos complejos Ciclina A-Cdk1 y Ciclina B-Cdk1 funcionan para iniciar la mitosis (Lindqvist, A., et. Al. (2009) The decision to enter mitosis: feedback and redundancy in the mitotic entry network. *The Journal of cell biology* 185, 193-202). La degradación de la Ciclina B provoca la desactivación de Cdk1, dando como resultado la salida de la mitosis y entrada en una fase de crecimiento (G1) antes de comenzar una nueva tanda del ciclo celular (Glotzer, M., et al. (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature* 349, 132-138).

25 Además de las ciclinas, Cdk1 está regulada también por Wee1, una tirosina-quinasa atípica que fosforila Cdk1 en la tirosina 15 (Y15) y desactiva Cdk1 (McGowan, C.H., et al. (1993) Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating p34cdc2 exclusively on Tyr15. *The EMBO journal* 12, 75-85; Parker, L.L., et al. (1992) Inactivation of the p34cdc2-cyclin B complex by the human WEE1 tyrosina kinase. *Science* 257, 1955-1957). Wee1 es un regulador crítico negativo de Cdk1 y funciona en el punto de comprobación de las fases G2-M para asegurar que la replicación del DNA se ha completado y el genoma no está dañado antes de entrar en mitosis (O'Connell, et al. (1997) Chk1 es a wee1 kinase in the G2 DNA damage checkpoint inhibiting cdc2 by Y15 phosphorylation. *The EMBO journal* 16, 545-554). La pérdida de Wee1 puede dar como resultado una entrada prematura en mitosis, dando como resultado catástrofe de la mitosis y muerte celular (Stumpff, J., et al. (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. *Curr Biol* 14, 2143-2148). Adicionalmente, muchos cánceres son defectuosos en sus puntos de comprobación de la fase G1 y dependen de los puntos de comprobación de las fases G2-M (Sancar, A., et al. (2004) Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual review of biochemistry* 73, 39-85). De hecho, se ha demostrado que la pérdida de expresión de Wee1 conduce a la anulación del punto de comprobación de las fases G2-M y sensibiliza las células tumorales para el deterioro del DNA, especialmente los tumores que han perdido su punto de comprobación de fase G1 debido a una deficiencia en la proteína p53 (Wang, Y., et al. (2004) Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G2 checkpoint and induces apoptosis. *Cancer biology & therapy* 3, 305-313).

40 Los inhibidores de Wee1 tienen el potencial de causar selectivamente letalidad en las células cancerosas que son deficientes en otros puntos de comprobación del ciclo celular, en tanto que respetan los tejidos normales que puedan activar otros puntos de comprobación del ciclo celular. Así, los inhibidores de Wee1 de moléculas pequeñas podrían ser beneficiosos para intervención terapéutica en el cáncer y otros trastornos proliferativos.

50 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

55 La presente invención tiene numerosas realizaciones. Una realización de esta invención, por tanto, se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I)



en donde X, Y, Z, R³, R⁴ son como se define más adelante en esta memoria y subconjuntos de los mismos.

- 5 Se proporcionan también composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable en combinación con un portador farmacéuticamente adecuado.
- 10 Se describe un método de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I). Se describe también un método de disminución del volumen de un tumor en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 15 Esta descripción detallada tiene por objeto únicamente informar a otros expertos en la técnica de la invención de los Solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica a fin de que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, de tal modo que las mismas puedan adecuarse óptimamente a los requerimientos de un uso particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen por objeto únicamente propósitos de ilustración. Por consiguiente, esta invención no está limitada a las realizaciones descritas en esta 20 solicitud de patente, y puede modificarse de diversas maneras.

Abreviaturas y Definiciones

- 25 A no ser que se defina de otro modo en esta memoria, los términos científicos y técnicos utilizados en conexión con la presente invención tendrán los significados que son entendidos comúnmente por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica. El significado y alcance de los términos debe estar claro; sin embargo, en el supuesto de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en esta memoria tienen prioridad sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a no ser que se indique otra cosa. Adicionalmente, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es 30 limitante. Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (con inclusión de las reivindicaciones), los Solicitantes indican que, a no ser que el contexto requiera otra cosa, dichas palabras se utilizan sobre la base y la comprensión clara de que las mismas deben interpretarse de modo inclusivo, en vez de modo exclusivo, y que los Solicitantes pretenden que cada una de dichas palabras debe entenderse así en la interpretación de esta solicitud de patente, con inclusión de las reivindicaciones que siguen. 35 Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualesquiera otras fórmulas en esta memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Son permisibles combinaciones de sustituyentes únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción.
- 40 Debe entenderse que las valencias apropiadas se mantienen para todas las combinaciones de esta memoria, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo están unidos a través de sus extremos de la izquierda, y que los restos divalentes se representan de izquierda a derecha.
- 45 Como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado indicado:

- 50 El término "alquilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo y análogos.
- 55 El término "alquenilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-buteno, 2-buteno, y 3-buteno y análogos.

60 El término "alquinilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, desde 2 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, desde

2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, desde 2 hasta aproximadamente 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo y análogos.

- 5 El término "carbociclico" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir "cicloalquenilo"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono de anillo ("átomos de anillo" son los átomos unidos unos a otros para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclico puede ser una estructura de un solo anillo (monocíclica) o de varios anillos (policíclica).
- 10 Un carbociclico puede ser una estructura de un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, y aún más típicamente 5 a 6 átomos de anillo. Ejemplos de tales carbociclicos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopantanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. Un carbociclico puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Ejemplos de carbociclicos policíclicos incluyen carbociclicos puenteados, condensados, y espirocíclicos. En un carbociclico espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclico espirocíclico es espiropantanilo. En un carbociclico puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. Ejemplos de carbociclicos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantanilo. En un sistema carbociclico de anillos condensados, pueden estar condensados dos o más anillos, de tal modo que dos anillos comparten un enlace común. Ejemplos de carbociclos de 2 ó 3 anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antracenilo, fenantrenilo, y decalinilo.
- 15 El término "cicloalquilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbonos, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico o contener más de un anillo. Ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclicos puenteados, condensados, y espirocíclicos.
- 20 25 El término "arilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un carbociclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, sólo se requiere que un anillo del sistema policíclico sea insaturado, mientras que el o los anillos restantes pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo.
- 30 35 El término "hidrógeno" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un radical hidrógeno, y puede representarse como -H.
- 40 45 El término "hidroxi" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -OH.
- 50 El término "carboxi" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -C(O)-OH. El término "amino" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -NH₂.
- 55 60 El término "halógeno" o "halo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br), o radical yodo (que puede representarse como -I).
- 65 Si un sustituyente se describe como estando "sustituido", un radical distinto de hidrógeno se encuentra en vez del radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical distinto de hidrógeno se encuentra en vez de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúoro, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúoro. Debería reconocerse que si existe más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a no ser que se indique otra cosa).
- 70 Si un sustituyente se describe como estando "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como estando opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones

sustituibles en el sustituyente, lo que sea menor. Así, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles podría estar opcionalmente sustituido con hasta sólo tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustración, tetrazolilo (que tiene una sola posición sustituible)

- 5 podría estar sustituido opcionalmente con hasta sólo un radical distinto de hidrógeno. Para ilustración adicional, si un nitrógeno aminico se describe como estando opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno amino secundario estará sustituido opcionalmente con hasta sólo un radical distinto de hidrógeno.

10 Esta solicitud de patente utiliza los términos "sustituyente" y "radical" de modo intercambiable.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual está unido el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno está reemplazado con un radical halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Debería reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se indique otra cosa).

20 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al cual está unido el prefijo está reemplazado con radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está reemplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo típicamente identificará el radical halógeno, así, por ejemplo "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al cual está unido el prefijo está sustituido con un radical fluoro. Para ilustración, el término "perfluoroalquilo" significa 25 un sustituyente alquilo en el cual se encuentra un radical flúor en el lugar de cada radical hidrógeno.

El término "carbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-$.

El término "aminocarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-NH_2$.

30 El término "oxo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $(=O)$.

El término "oxi" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente éter, y puede representarse como $-O-$

35 El término "alquilhidroxi" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-alquil-OH$.

El término "alquilamino" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-alquil-NH_2$.

40 El término "alquilogoxi" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente alquiléter, es decir, $-O-alquilo$. Ejemplos de un sustituyente de este tipo incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquilo$.

45 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-NH_2$.

El término "alquilogoxicarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-alquilo$.

50 El término "carbociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-carbociclico$.

Análogamente, el término "heterociclicarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-heterociclico$.

55 El término "carbociclicalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-carbociclico$.

Análogamente, el término "heterociclicalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-alquil-heterociclico$.

60 El término "carbociclicoalquilcarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-carbociclico$.

El término "carbociclicalquilogoxicarbonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-alquilcarbociclico$.

El término "tio" o "tia" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter en el cual se encuentra un átomo de azufre divalente en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Un sustituyente de este tipo puede representarse como -S-. Éste, por ejemplo, "alquil-tioalquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

5 El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como -SH. El término "(tiocarbonilo)" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un carbonilo en el cual el átomo de oxígeno ha sido reemplazado con un azufre. Un sustituyente de este tipo puede representarse como -C(S)-.

10 El término "sulfonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -S(O)₂-.

El término "aminosulfonilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -S(O)₂-NH₂.

15 El término "sulfinilo" o "sulfóxido" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa -S(O)-.

El término "heterociclico" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa una estructura de anillos saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalquenilo"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose independientemente los átomos restantes del anillo del grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterociclico puede ser una estructura cíclica de un solo anillo (monocíclica) o policíclica. Un heterociclico puede ser un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, y aún más típicamente 5 a 6 átomos de anillo. Ejemplos de heterociclos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tioldiazolilo, oxadiazolilo (con inclusión de 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furazanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (con inclusión de 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (con inclusión de 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (con inclusión de piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (con inclusión de 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (con inclusión de 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (con inclusión de 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (con inclusión de 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Un heterociclico puede ser alternativamente policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen heterociclos puenteados, condensados, y espirocíclicos. En un heterociclico espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclico puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclico de anillos condensados, pueden estar condensados dos o más anillos, de tal modo que dos anillos comparten un enlace común. Ejemplos de heterociclos de anillos condensados que contienen dos o tres anillos incluyen indolizinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (con inclusión de pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclos de anillos condensados incluyen heterociclos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoundazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (con inclusión de quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (con inclusión de cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (con inclusión de cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (con inclusión de 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo) y benzisoxazinilo (con inclusión de 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

El término "heterocicloalquilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un heterociclico saturado.

55 El término "heteroarilo" (solo o en combinación con otro u otros términos) significa un heterociclico aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 ó 3 anillos condensados. Ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillos de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes de anillos de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotifuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

65 Un prefijo unido a un sustituyente multicomponente se aplica únicamente al primer componente. Para ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Así, el prefijo C₁-C₆- en C₁-C₆-

- alquicicloalquilo significa que el componente alquilo del alquicicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C1-C₆- no describe el componente cicloalquilo. Para ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalquiloalquilo indica que sólo el componente alquilo del sustituyente alquiloalquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución con halógeno puede ocurrir alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en vez de ello como "alquiloalquilo sustituido con halógeno" en vez de "haloalquiloalquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno puede ocurrir sólo en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en vez de ello como "alquiloalquiloalquilo".
- 5 Los términos "tratar", "terapia", y "tratamiento" se refieren a un método de alivio o supresión de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.
- 10 Los términos "prevenir", "evitación" y "prevención" se refieren a un método de prevención de la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o impedir que un individuo contraiga una enfermedad. Como se utiliza en esta memoria, "prevenir", "evitación" y "prevención" incluyen también el retardo de la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y la reducción del riesgo de contraer una enfermedad por un individuo. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de compuesto administrado que es suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas de la afección o trastorno de que se trate.
- 15 20 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad, de una quinasa. "Modulación" como se utiliza en esta memoria en sus diversas formas, debe entenderse que abarca antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasas son compuestos que, v.g. se fijan a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retardan la activación, desactivan, desensibilizan, o regulan en sentido decreciente la transducción de señales. Los activadores de quinasas son compuestos que, v.g., se fijan a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, intensifican la activación, sensibilizan o regulan en sentido creciente la transducción de señales.
- 25 30 El término "composición" como se utiliza en esta memoria tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, diluyente o excipiente tiene que ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreo para el receptor del mismo.
- 35 40 45 El término "individuo" como se defina en esta memoria, incluye animales tales como mamíferos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de primates (v.g., humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y análogos. En realizaciones preferidas, el individuo es un humano.
- Compuestos*
- 40 *Realizaciones de la Fórmula (I)*
- En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (I):
- 45
- fórmula (I)
- en donde
- 50 X es N o CR¹;
Y es N o CR²;
Z es O, S, o NH;
R¹ es H o C₁₋₆-alquilo;
R² es H o C₁₋₆-alquilo;
- 55 R³ es C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquenilo, C₃₋₈-cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde (a) el C₁₋₈-alquilo o C₂₋₈-alquenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

halógeno, ciano, nitro, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)-OR^a, -OC(O)R^a, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)NHR^b, -C(O)NR^bR^c, -NHSO₂R^a, y -SO₂NR^bR^c; y (b) el C₃₋₈-cicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₂₋₆-alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -NR^eR^f, -NHC(O)R^e, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e, y -SO₂NHNR^e;

5 R⁴ es
(a) fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R⁵; o
(b) heterociclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclico está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

10 R⁵, en cada aparición, es independientemente CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)R^g, NR^hS(O)R^g, S(O)NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más R⁷;

15 R⁶, en cada aparición, es independientemente CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR¹, C(O)OR^j, NR^kR¹, NR^kC(O)R^j, S(O)R^j, NR^kS(O)R^j, o S(O)₂NR^kR¹, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo;

20 R⁷, en cada aparición, es independientemente CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)R^m, NRⁿS(O)R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, y C₁₋₆-alquilo;

25 R^a, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

30 R^b y R^c, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

35 R^d, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

40 R^e y R^f, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

45 R^g, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), -N(C₁₋₆-alquil)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo);

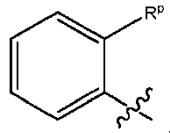
50 R^h y Rⁱ, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), -N(C₁₋₆-alquil)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo);

55 R^j, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquil)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo);

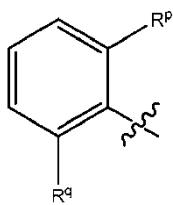
60 R^l, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquil)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquil)₂;

- | | |
|----|---|
| 5 | R^k y R^l , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, $-NH_2$, $-NHCl_{6-}$ alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), y $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$; |
| 10 | R^m , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, $-NH_2$, $-NHCl_{6-}$ alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), y $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$; |
| 15 | R^n y R^o , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, $-NH_2$, $-NHCl_{6-}$ alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), y $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$; |
| 20 | R^p y R^q , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, $-NH_2$, $-NHCl_{6-}$ alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), y $N(C_{1-6}$ -alquil) $_2$; |
| 25 | o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma; con la salvedad de que dicho compuesto no es 6-(2,6-dimetilfenil)-2-((4-(4-metil-1-piperazinil)-fenil)amino)imidazo[1,2-a]imid[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona. |
| 30 | En una realización de la fórmula (I), X es CR^1 e Y es CR^2 . En otra realización de la fórmula (I), X es CR^1 , Y es CR^2 , R^1 es H, y R^2 es H. En otra realización de la fórmula (I), X es CR^1 , Y es CR^2 , R^1 es C_{1-6} -alquilo, y R^2 es H. En otra realización de la fórmula (I), X es CR^1 , Y es CR^2 , R^1 es H, y R^2 es C_{1-6} -alquilo. En otra realización de la fórmula (I), X es CR^1 , Y es CR^2 , R^1 es C_{1-6} -alquilo, y R^2 es C_{1-6} -alquilo. |
| 35 | En otra realización de la fórmula (I), X es N e Y es CR^2 . En otra realización de la fórmula (I), X es N, Y es CR^2 , y R^2 es H. otra realización de la fórmula (I), X es N, Y es CR^2 , y R^2 es C_{1-6} -alquilo. |
| 40 | En otra realización de la fórmula (I), X es N e Y es N. |
| 45 | En una realización de la fórmula (I), R^3 es C_{1-8} -alquilo o C_{2-8} -alquenilo, en donde el C_{1-8} -alquilo o C_{2-8} -alquenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitró, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$, y $SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de la fórmula (I), R^3 es C_{1-8} -alquilo o C_{2-8} -alquenilo, en donde el C_{1-8} -alquilo o C_{2-8} -alquenilo está insustituido. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, o $-CH_2CH_2CH=CH_2$. |
| 50 | En una realización de la fórmula (I), R^3 es C_{3-8} -cicloalquilo, en donde el C_{3-8} -cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{2-6} -alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitró, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$, y $-SO_2NHR^e$. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, halógeno, ciano, y $-OR^d$. En otra realización, R^3 es C_{3-8} -cicloalquilo que está insustituido. |
| 55 | En una realización de la fórmula (I), R^3 es heteroarilo, en donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{2-6} -alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitró, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$, y $-SO_2NHR^e$. En otra realización, R^3 es heteroarilo, en donde el heteroarilo es piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, o triazolilo. |
| 60 | En una realización de la fórmula (I), R^3 es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{2-6} -alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitró, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$, y $-SO_2NHR^e$. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 es arilo, en donde el arilo se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 es fenilo. En otra realización adicional de la |
| 65 | |

fórmula (I), R^3 es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, u $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización de la fórmula (I), R^3 está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, u $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 es



- 5 en donde R^p se selecciona del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, u $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^3 es



- 10 en donde R^p y R^q se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, u $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), ambos R^p y R^q son halógeno.

15 En una realización de la fórmula (I), R^4 es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está sustituido opcionalmente con uno o más R^5 ; y CN , NO_2 , halo, C_{1-6} -alquilo, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, NR^hR^i , $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , halo, hidroxi, $S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquilo), C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)₂; en 20 donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres R^7 ; en donde R^7 es CN , NO_2 , halo, oxo, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^hR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^hR^o$, $NR^hC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^hR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^hS(O)_2R^m$, o $S(O)_2NR^hR^o$, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, 25 heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)₂, en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solo o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN , halo, y C_{1-6} -alquilo. En otra realización de la fórmula (I), R^4 es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está insustituido. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^4 es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , NO_2 , halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, y $S(O)_2NR^hR^i$.

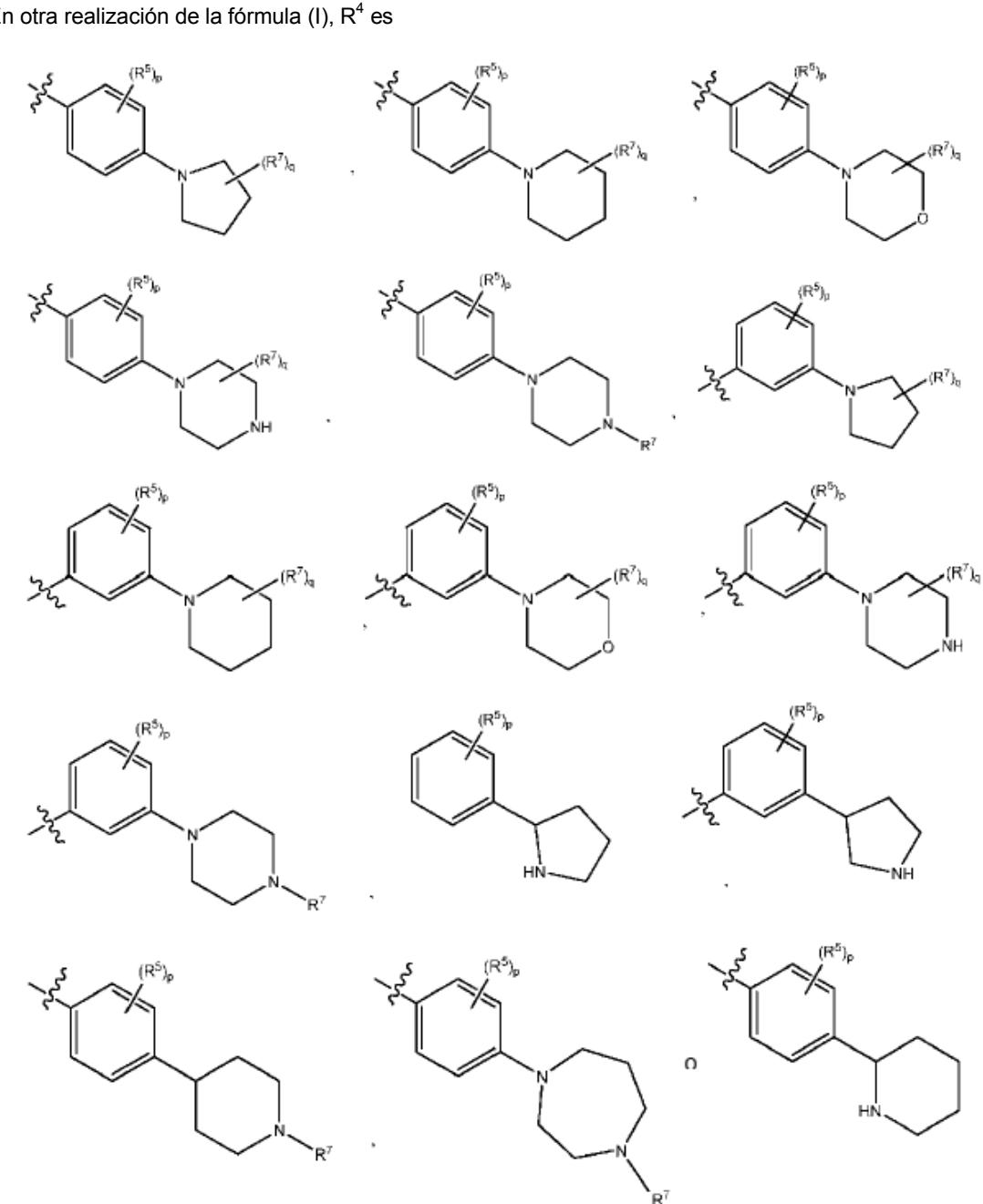
30 En una realización de la fórmula (I), R^4 es fenilo. En otra realización de la fórmula (I), R^4 es fenilo, en donde el fenilo está insustituido. En otra realización de la fórmula (I), R^4 es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con uno, dos, o tres R^5 , y R^5 es CN , NO_2 , halo, C_{1-6} -alquilo, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^hR^i$, $C(O)OR^g$, $NR^hC(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^hS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^hR^i$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , halo, hidroxi, $S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquilo), C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R^7 ; en donde R^7 es CN , NO_2 , halo, oxo, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^hR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^hR^o$, $NR^hC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^hR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^hS(O)_2R^m$, o $S(O)_2NR^hR^o$, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, 45 heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)₂, en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN , halo, y C_{1-6} -alquilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^7 es C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o $C(O)R^m$; y R^m es C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o C_{3-8} cicloalquilo.

50 En una realización de la fórmula (I), R^4 es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R^5 , en donde R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o OR^g , en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R^7 ; en donde R^7 es CN , NO_2 , halo, oxo, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^hR^o$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $NR^hC(O)R^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^hR^o$, $S(O)_2R^m$, $NR^hS(O)_2R^m$, o $S(O)_2NR^hR^o$, en donde el C_{1-6} -alquilo es

OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)₂R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización of formula (I), el R⁵ heterocicloalquilo es piperazinilo, diazepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, oxopiperazinilo, (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, tiazolidin-2-ilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3ilo, o tiomorfolinilo.

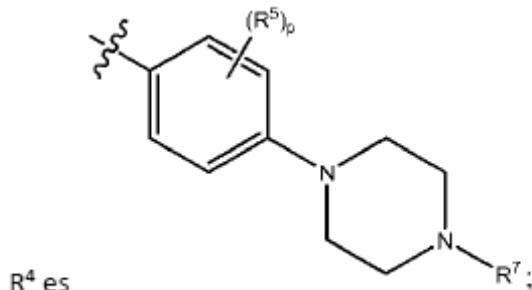
5 En otra realización de la fórmula (I), el R⁴ es

10



15 en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, u OR⁹; p es 0 ó 1; R⁷ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)₂R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NR^mR^o; y q es 0 ó 1,

En una realización de la fórmula (I), R³ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, halógeno, y -OR^a;

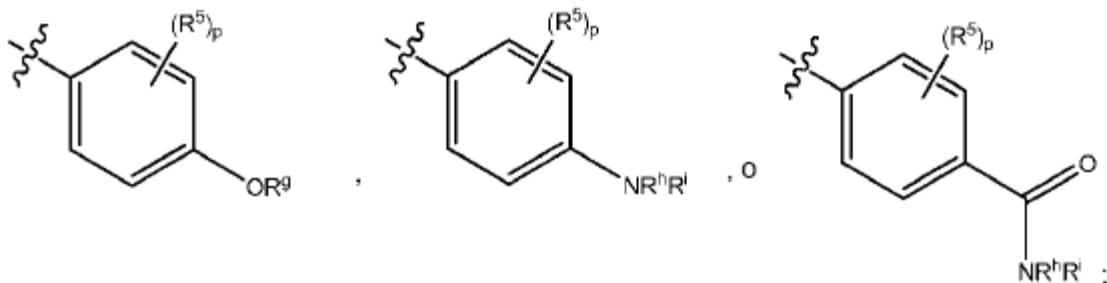


5

R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, u OR^g; y p es 0 ó 1,

10

En una realización de la fórmula (I), R⁴ es



15 en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o OR^g; R^g se selecciona del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo); y R^h y Rⁱ, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo); p es 0, 1, o 2.

20 En una realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterociclo de 5-16 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶, y R⁶ es CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR^l, C(O)OR^j, NR^kR^l, NR^kC(O)R^l, S(O)R^j, NR^kS(O)R^j, o S(O)₂NR^kR^l, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

25 En una realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterociclo de 5-16 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶, y R⁶ es CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR^l, C(O)OR^j, NR^kR^l, NR^kC(O)R^l, S(O)R^j, NR^kS(O)R^j, o S(O)₂NR^kR^l, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

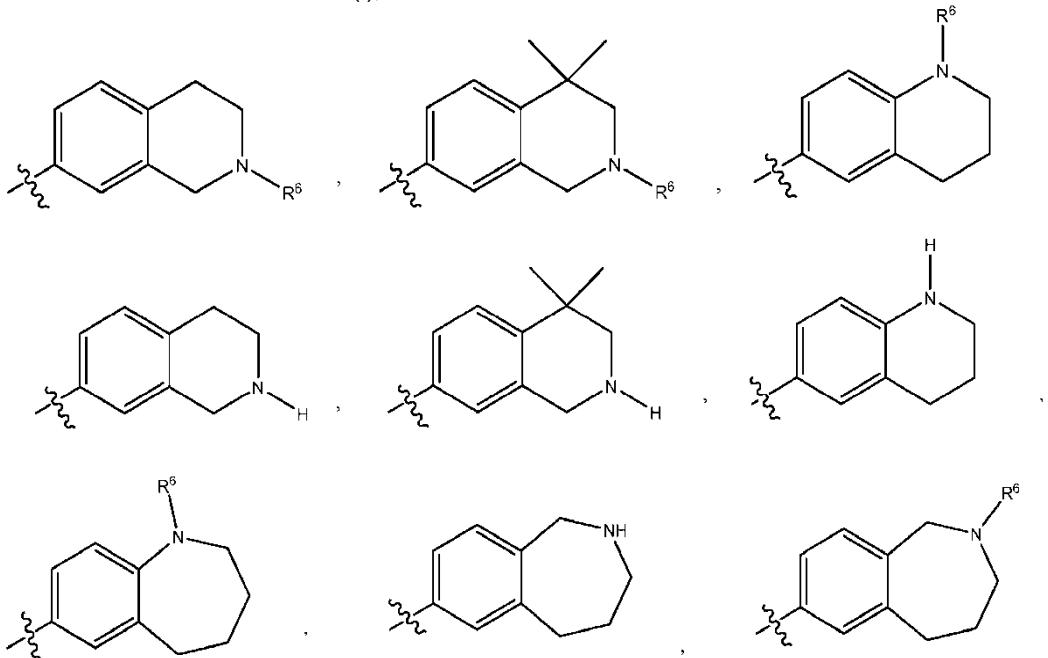
30 En una realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterociclo de 4-8 miembros monocíclico, en otra realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros. En otra realización, R⁴ es un de 5-7 miembros heteroarilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R⁴ es pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo,

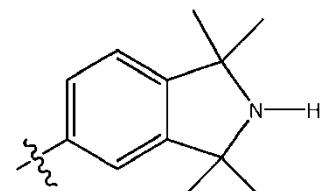
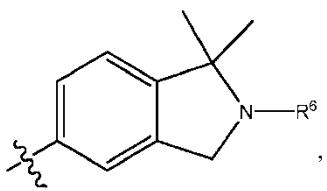
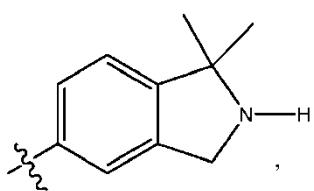
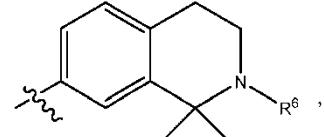
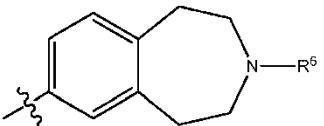
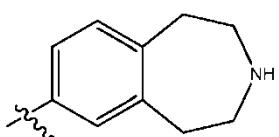
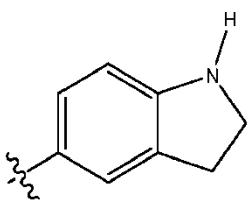
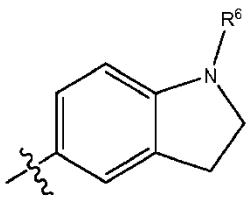
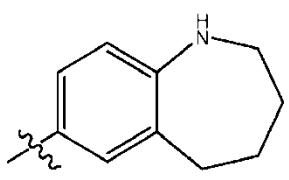
35 En una realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterociclo de 4-8 miembros. En otra realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros. En otra realización, R⁴ es un de 5-7 miembros heteroarilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R⁴ es pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo,

tiazolidin-2-ilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, tiomorfolinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^4 es piridilo, pirazilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, o isotiazolilo. En una realización, R^4 está insustituido. En otra realización, R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l , o $S(O)R^j$.

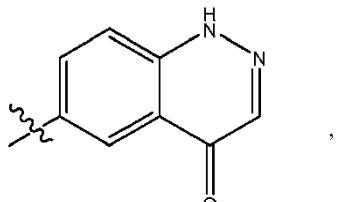
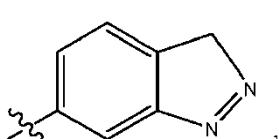
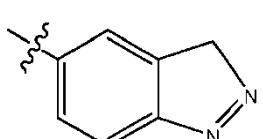
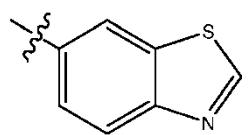
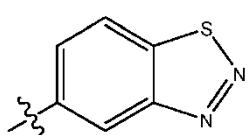
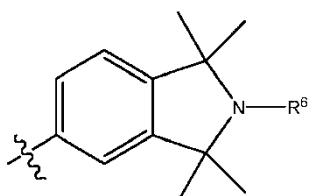
10 En una realización de la fórmula (I), R^4 es un heterociclico bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalquenilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización adicional, R^4 es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, europiridinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotipiranilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilo sulfona, dihidrobenzopiranilo, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, 4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-ilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, 1,2,3-benzotriadiazolil-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, [1,2-a]piridina-2-ilo, 2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ilo, 3,0-diazaspiro[5.5]undec-3-ilo, (3aR, 6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo, o tienotienilo. En una realización of formula (I), R^4 está insustituido. En otra realización of formula (I), R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR¹, SR¹, C(O)R¹, C(O)NR^kR¹, C(O)OR¹, NR^kR¹, NR^kC(O)R¹, S(O)₂R¹, NR^kS(O)₂R¹, o S(O)₂NR^kR¹, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

En una realización de la fórmula (I), R^4 es

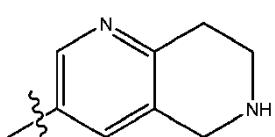




5



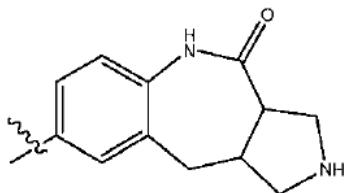
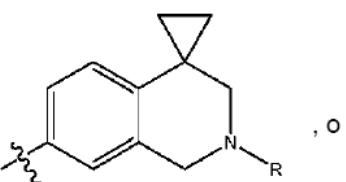
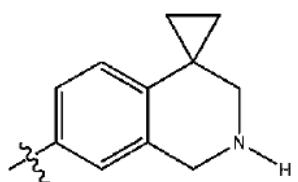
10 o



15 En una realización de la fórmula (I), R⁴ es un heterociclo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R⁴ es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalquenilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R⁴ es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de la fórmula (I), R⁴ es 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidino[5,4-e]pirimidinil-2-ilo o 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo. En una realización de la fórmula (I), R⁴ está insustituido. En otra realización de la fórmula (I), R⁴ está sustituido con uno, dos, o tres R⁶, y R⁶ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR¹, C(O)R¹, NR¹R¹, o S(O)₂R¹.

20

En una realización de la fórmula (I), R⁴ es

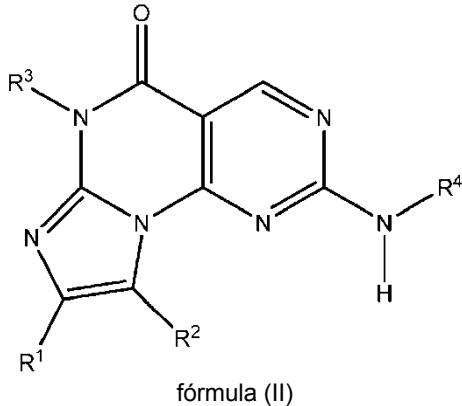


25

Realizaciones de la fórmula (II)

En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (II):

5



en donde R¹, R², R³, y R⁴ son como se describe en la fórmula (I), con la salvedad de que dicho compuesto no es 6-(2,6-dimetilfenil)-2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona.

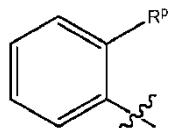
En una realización de la fórmula (II), R¹ es H, y R² es H. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es C₁₋₆-alquilo y R² es H. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es H y R² es C₁₋₆-alquilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es C₁₋₆-alquilo y R² C₁₋₆-alquilo.

15

En una realización de la fórmula (II), R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₂₋₆-alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -NR^eR^f, -NHC(O)R^e, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e, y -SO₂NHNR^e. En otra realización of formula (II), R³ es arilo, en donde el arilo se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R³ es fenilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización of formula (II), R³ es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R³ es

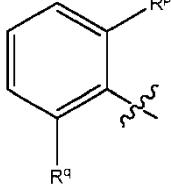
20

25



en donde R^p se selecciona del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula (II), R³ es

30



en donde R^p y R^q se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, u -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), ambos R^p y R^q son halógenos.

35

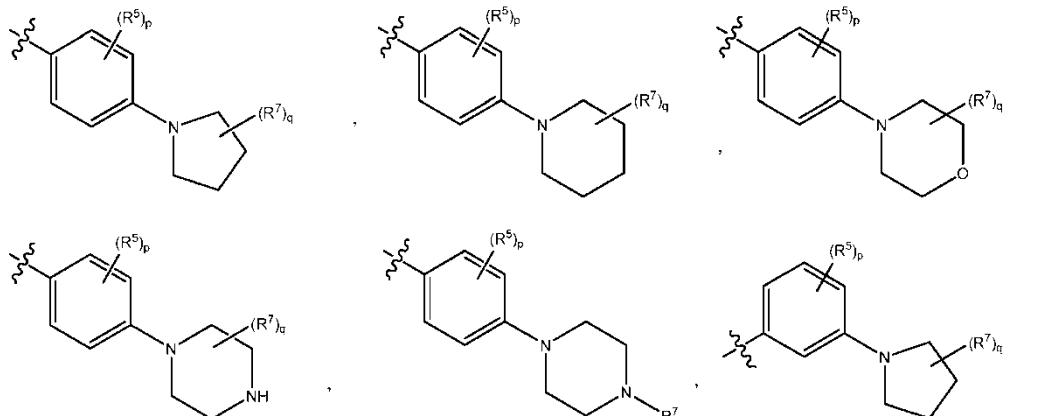
En una realización de la fórmula (II), R⁴ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está sustituido opcionalmente con one o more R⁵; y CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en

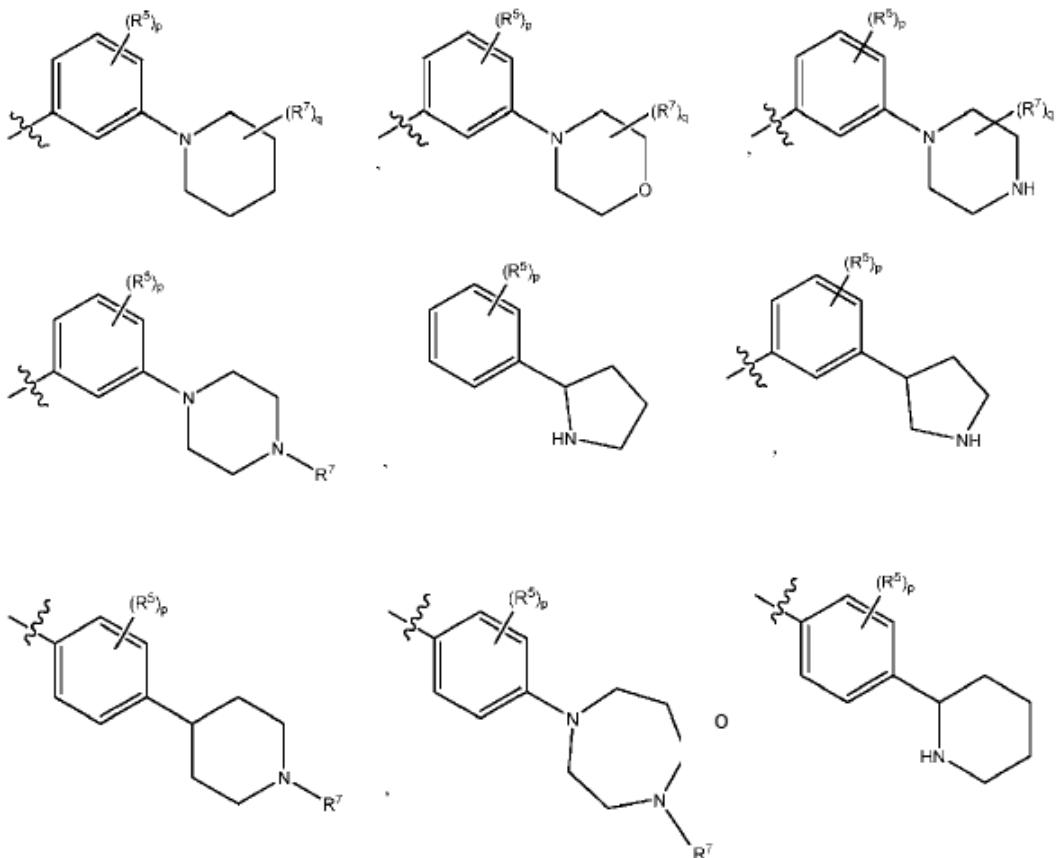
donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^hR^o, NR^hC(O)R^g, S(O)R^g, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización de la fórmula (II), R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está insustituido. En otra realización adicional de la fórmula (II), R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, NR^hR^o, N^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hR^o, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, OC(O)₂R^g, OC(O)NR^hR^o, NR^hR^o, NR^hC(O)R^g, S(O)R^g, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R⁷ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C(O)R^g; y R^g es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C₃₋₈ cicloalquilo.

- 15 En una realización de la fórmula (II), R⁴ es fenilo. En otra realización de la fórmula (II), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está insustituido. En otra realización de la fórmula (II), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, NR^hR^o, N^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hR^o, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, OC(O)₂R^g, OC(O)NR^hR^o, NR^hR^o, NR^hC(O)R^g, S(O)R^g, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R⁷ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C(O)R^g; y R^g es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C₃₋₈ cicloalquilo.

En una realización de la fórmula (II), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o OR^g, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^hR^o, NR^hR^o, NR^hC(O)R^g, S(O)R^g, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización of formula (II), el R⁵ heterocicloalquilo es piperazinilo, diazepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, oxopiperazinilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, tiazolidin-2-ilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3ilo, o tiomorfolinilo.

En otra realización of formula (II), R⁴ es

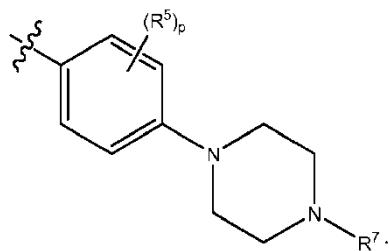




en donde R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, u OR^9 ; p es 0 ó 1; R^7 es CN , NO_2 , halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^m , SR^m , $C(O)R^m$, $C(O)NR^nR^o$, $C(O)OR^m$, NR^nR^o , $NR^nC(O)R^m$, $S(O)_2R^m$, $NR^nS(O)_2R^m$, o $S(O)_2NR^mR^o$; y q es 0 ó 1,

5

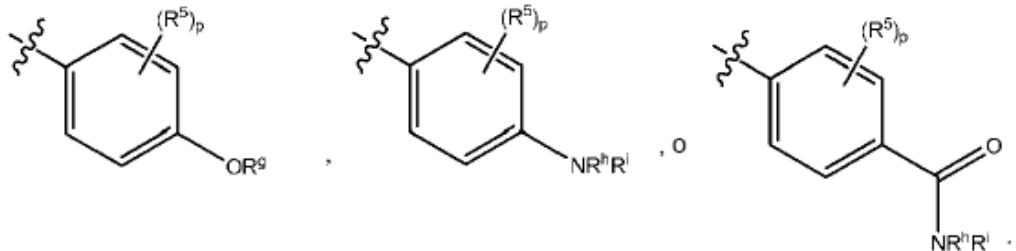
En una realización de la fórmula (II), R^3 es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, halógeno, y $-OR^d$; R^4 es



10

R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, u OR^9 ; y p es 0 ó 1,

En una realización de la fórmula (II), R^4 es



15

en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, u OR⁹; R⁹ se selecciona del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₂, -alquilo, y -NC(=O)-alquilo); y en donde el arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, soles o como

5 $\text{NHC}_6\text{-alquilo}$, y $-\text{N}(\text{C}_1\text{-6-alquilo})_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo) $_2$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquil)(C_{3-8} -cicloalquilo); y R^h y R^l , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCl}_6\text{-alquilo}$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo) $_2$, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo), $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo) $_2$, y $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquil)(C_{3-8} -cicloalquilo); p es 0, 1, o 2.

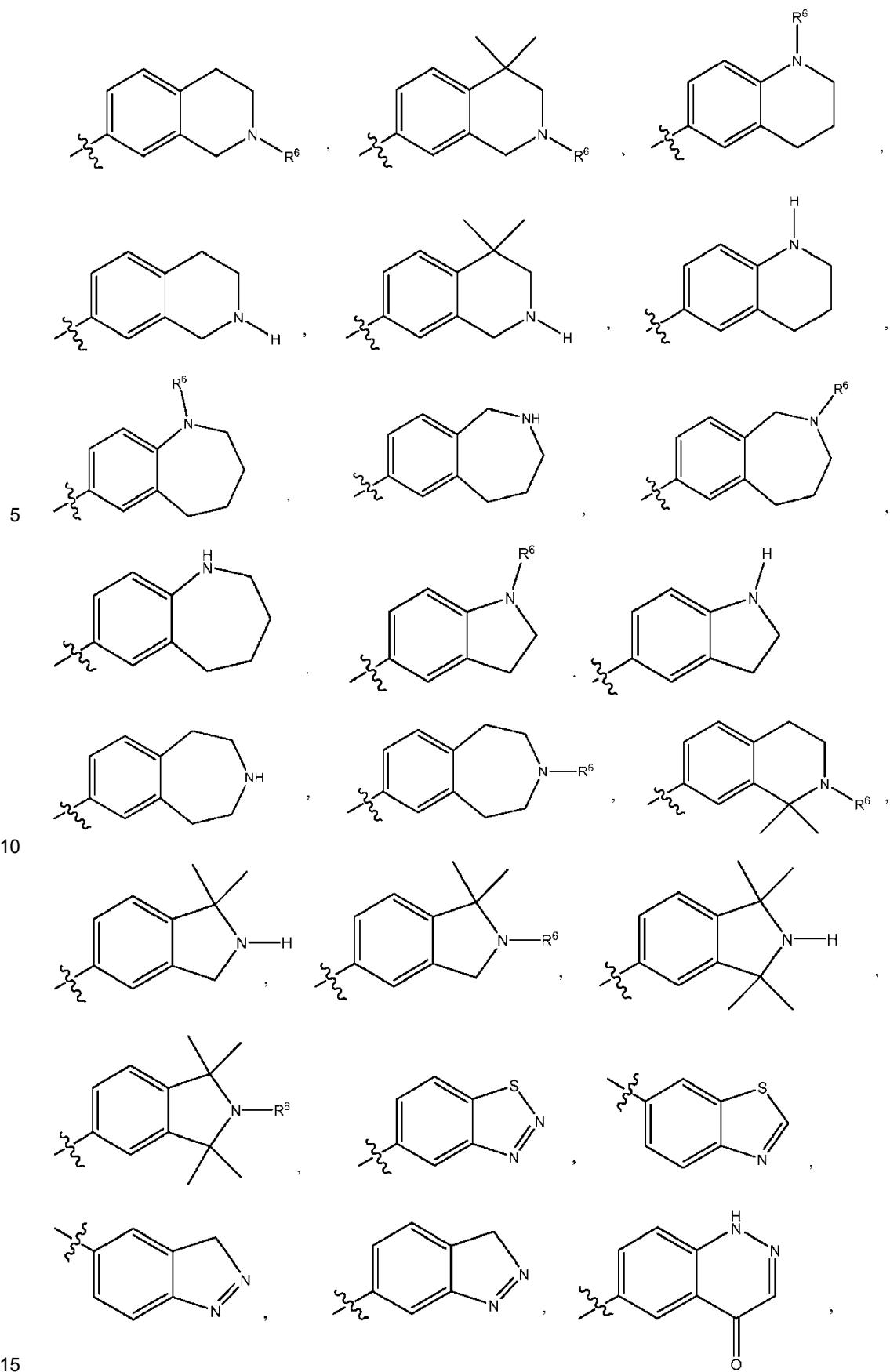
15 En una realización de la fórmula (II), R^4 es un heterociclico monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclico está sustituido opcionalmente con uno o más R^6 , y R^6 es CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)Rⁱ, C(O)NR^kR^l, C(O)OR^j, NR^kR^l, NR^kC(O)Rⁱ, S(O)R^j, NR^kS(O)₂R^j, o S(O)₂NR^kR^l, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

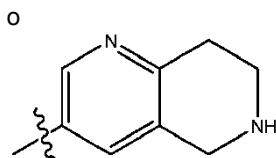
20

25 En una realización de la fórmula (II), R^4 es un heterociclo monocíclico de 4-8 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo de 5-7 miembros. En una realización adicional de la fórmula (II), R^4 es pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, tiazolidin-2-ilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, tiomorfolinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^4 es piridilo, pirazilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, o isotiazolilo. En una realización, R^4 está insustituido. En otra realización, R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^j , $C(O)R^j$, NR^kR^l , o $S(O)_2R^l$.

35 En una realización de la fórmula (II), R^4 es un heterociclico bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalquenilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización adicional, R^4 es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotripiranilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3ilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotripiranilo, dihidrobenzotripiranilo sulfona, dihidrobenzopiranilo, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, 4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-ilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, 1,2,3-benzotriadiazolil-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, [1,2-a]piridina-2-ilo, 2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ilo, 3,0-diazaspiro[5.5]undec-3-ilo, (3aR, 6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, o tienotienilo. En una realización of formula (I), R^4 está insustituido. En otra realización of formula (II), R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es CN, NO_2 , halo, C_{1-8} cicloalquilo, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^kR^i$, $C(O)OR^i$, NR^kR^i , $NR^kC(O)R^i$, $S(O)R^i$, $NR^kS(O)_2R^i$, o $S(O)R^iNR^kR^i$, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}-alquilo)_2$; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C_{1-6} -alquilo.

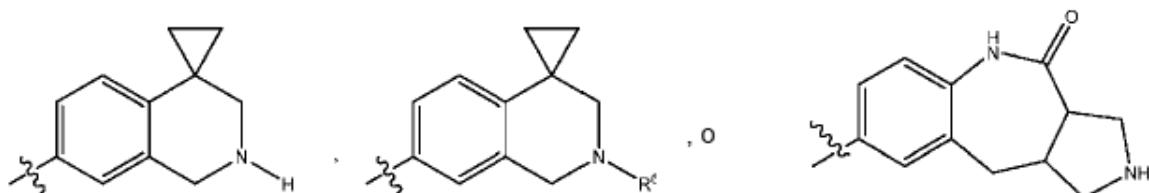
En una realización de la fórmula (II), R^4 es



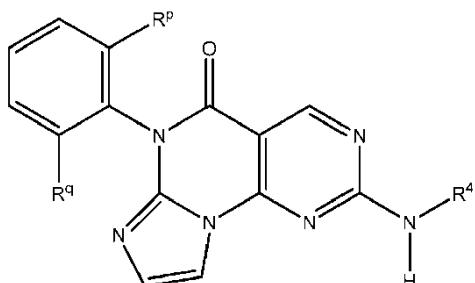


5 En una realización de la fórmula (II), R^4 es heterociclo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalquenilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de la fórmula (II), R^4 es 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidinil-2-ilo o 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo. En una realización de la fórmula (II), R^4 está insustituido. En otra realización de la fórmula (II), R^4 está sustituido con uno, dos, o tres R^6 , y R^6 es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR¹, C(O)R¹, NR⁶R¹, o S(O)₂R¹.

10 En una realización de la fórmula (II), R^4 es



15 En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IIa)

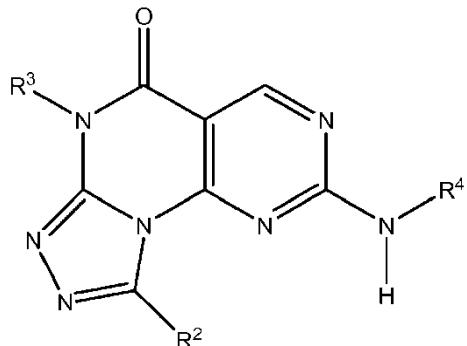


fórmula (IIa)

20 en donde R^4 es como se describe en la fórmula (II) y R^6 y R^p son independientemente halo o hidrógeno.

Realizaciones de la fórmula (III)

25 En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (III):



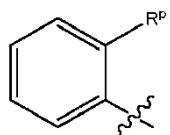
fórmula (III)

30 en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se describe en la fórmula (I).

En una realización de la fórmula (III), R² es H. En otra realización de la fórmula (III), R² es C₁₋₆-alquilo.

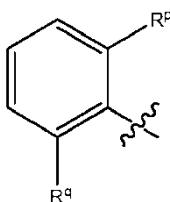
En una realización de la fórmula (III), R³ es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₂₋₆-alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -NR^eR^f, -NHC(O)R^e, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e, y -SO₂NHNR^e. En otra realización of formula (III), R³ es arilo, en donde el arilo se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo. En otra realización adicional de la fórmula (III), R³ es fenilo. En otra realización adicional de la fórmula (III), R³ es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, u -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización of formula (III), R³ es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (III), R³ es

15



en donde R^p se selecciona del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (III), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula (III), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula (III), R³ es

20



en donde R^p y R^q se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, u -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (III), ambos R^p y R^q son halógeno.

25

En una realización de la fórmula (III), R⁴ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está sustituido opcionalmente con one o more R⁵; y CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NR^hC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)₂R^m, NR^hS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización of formula (III), R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está insustituido. En otra realización adicional de la fórmula (III), R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o.

45

En una realización de la fórmula (III), R⁴ es fenilo. En otra realización de la fórmula (III), R⁴ es fenilo, en donde fenilo está insustituido. En otra realización de la fórmula (III), R⁴ es fenilo, en donde fenilo está sustituido con uno, dos, o tres R⁵, y R⁵ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR^g, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^hS(O)₂R^g, S(O)₂NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o.

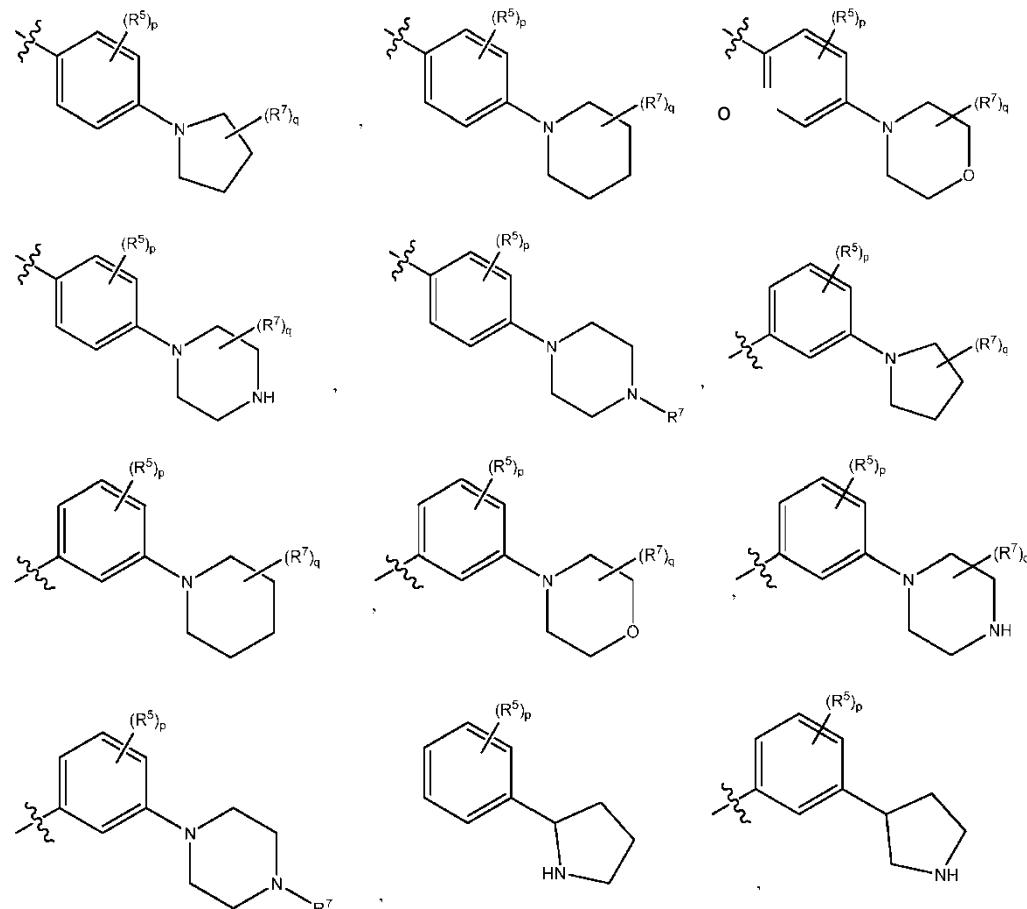
NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)₂R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente

5 con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización adicional de la fórmula (II), R⁷ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C(O)R^m; y R^m es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C₃₋₈ cicloalquilo.

10 En una realización de la fórmula (III), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o OR^g, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)₂R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización of formula (III), el R⁵ heterocicloalquilo es piperazinilo, diazepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, oxopiperazinilo, (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahydro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, octahydro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, tiazolidin-2-ilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3ilo, o tiomorfolinilo.

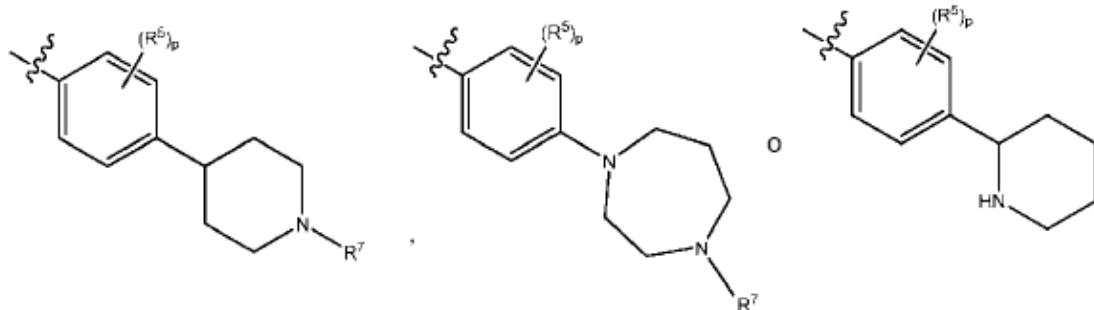
En otra realización de la fórmula (III), R⁴ es

25

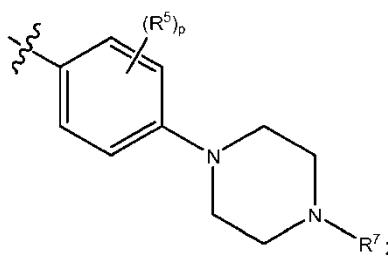


30

35 en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o OR^g; p es 0 ó 1; R⁷ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o; y q es 0 ó 1,



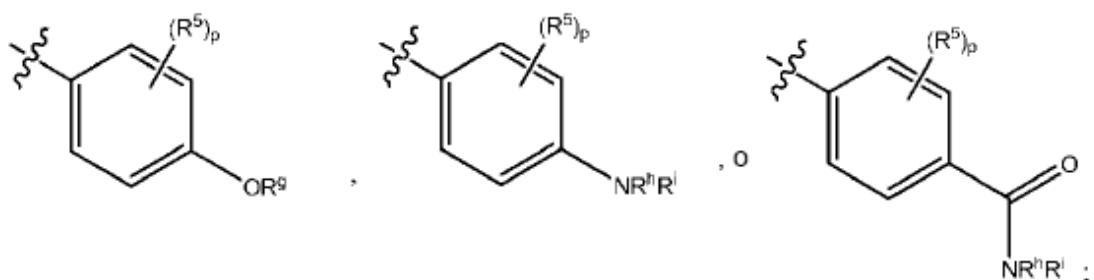
En una realización de la fórmula (III), R^3 es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, halógeno, y $-OR^4$; R^4 es



5

R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, u OR^9 ; y p es 0 ó 1,

10 En una realización de la fórmula (III), R^4 es



en donde R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o OR^9 ; R^9 se selecciona del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, $-NH_2$, $-NHCl_6$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)2, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-C(O)C_{1-6}$ -alquilo, $-S(O)_2C_{1-6}$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), $-N(C_{1-6}$ -alquilo)2, y $-N(C_{1-6}$ -alquil)(C_{3-8} -cicloalquilo); y R^h y R^i , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, $-NH_2$, $-NHCl_6$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)2, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, $-C(O)C_{1-6}$ -alquilo, $-S(O)_2C_{1-6}$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ -alquilo), $N(C_{1-6}$ -alquilo)2, y $-N(C_{1-6}$ -alquil)(C_{3-8} -cicloalquilo); p es 0, 1, o 2.

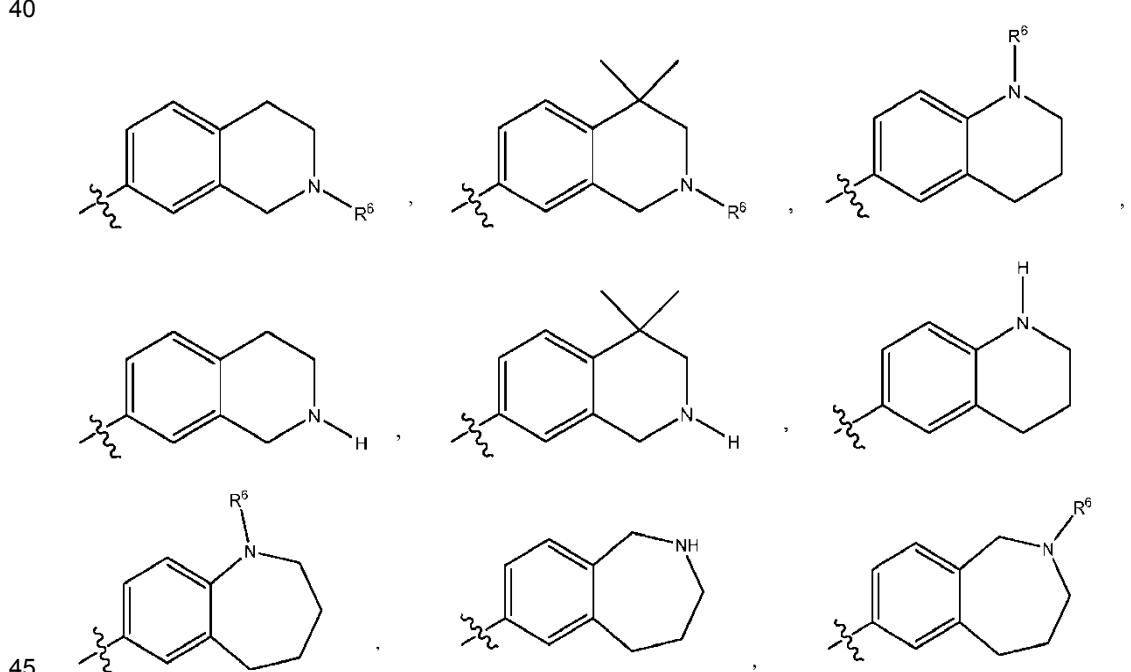
15 20 25 En una realización de la fórmula (III), R^4 es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o more R^6 , y R^6 es CN, NO_2 , halo, C_{3-8} cicloalquilo, OR^l , SR^l , $C(O)R^l$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^l$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^l$, $S(O)R^l$, $NR^kS(O)R^l$, o $S(O)_2NR^kR^l$, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_6$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)2; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C_{1-6} -alquilo.

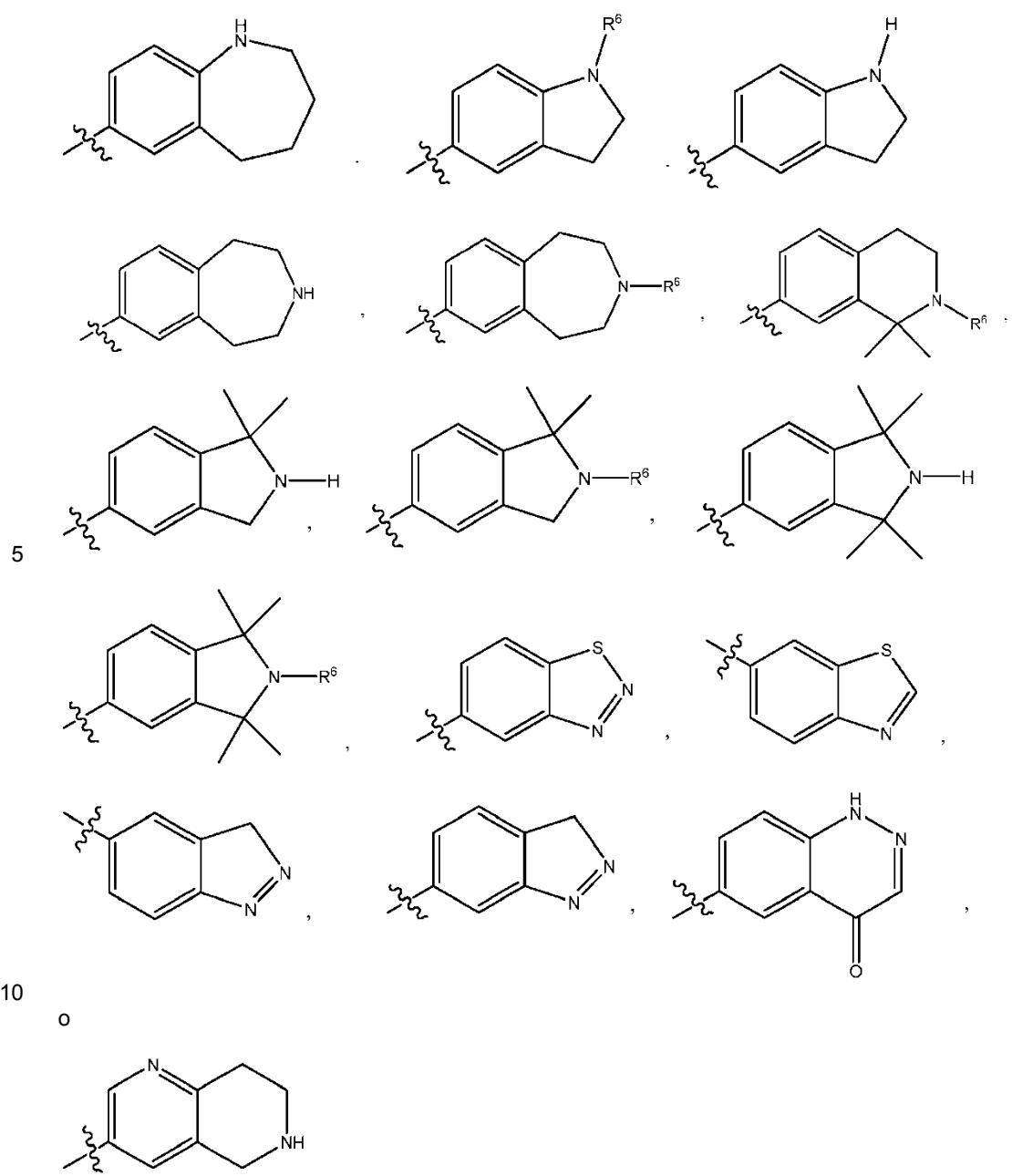
30 En una realización de la fórmula (III), R^4 es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o more R^6 , y R^6 es CN, NO_2 , halo, C_{3-8} cicloalquilo, OR^l , SR^l , $C(O)R^l$, $C(O)NR^kR^l$, $C(O)OR^l$, NR^kR^l , $NR^kC(O)R^l$, $S(O)R^l$, $NR^kS(O)R^l$, o $S(O)_2NR^kR^l$, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_6$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo)2; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C_{1-6} -alquilo.

En una realización de la fórmula (III), R^4 es un heterociclico monocíclico de 4-8 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo de 4-8 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo de 5-7 miembros. En otra realización adicional de la fórmula (III), R^4 es pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, tetrahdropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, tiazolidin-2-ilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, tiomorfolinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^4 es piridilo, pirazilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, o isotiazolilo. En una realización, R^4 está insustituido. En otra realización, R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^j , $C(O)R^j$, NR^KR^l , o $S(O)_2R^j$.

En una realización de la fórmula (III), R^4 es un heterociclico bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalquenilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra adicional realización, R^4 es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotripiranilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3ilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotripiranilo, dihidrobenzotripiranilo sulfona, dihidrobenzopiranilo, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, 4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-ilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, 1,2,3-benzotriazolil-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, [1,2-a]piridina-2-ilo, 2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ilo, 3,0-diazaspiro[5.5]undec-3-ilo, (3aR, 6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, o tienotienilo. En una realización of formula (I), R^4 está insustituido. En otra realización of formula (II), R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR¹, SR¹, C(O)R¹, C(O)NR^kR¹, C(O)OR¹, NR^kR¹, NR^kC(O)R¹, S(O)R¹, NR^kS(O)R¹, o S(O)NR^kR¹, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHC₁₋₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

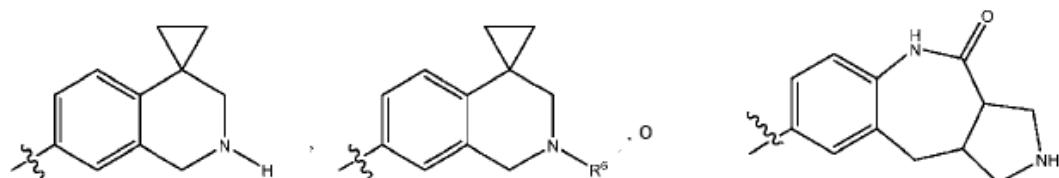
En una realización de la fórmula (III), R^4 es



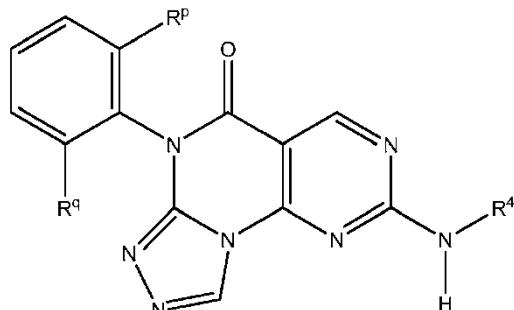


- 15 En una realización de la fórmula (III), R^4 es heterociclico tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalquenilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de la fórmula (III), R^4 es 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidinil-2-ilo o 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo. En una realización de la fórmula (III), R^4 está insustituido. En otra realización de la fórmula (III), R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es
- 20 halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^1 , $C(O)R^1$, NR^kR^l , o $S(O)_2R^1$.

En una realización de la fórmula (III), R^4 es+



En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IIIa):



5

fórmula (IIIa)

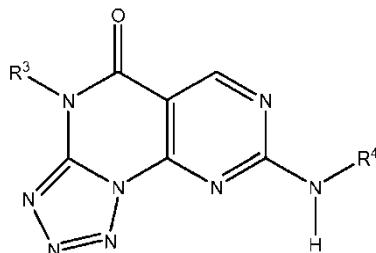
en donde R^4 son como se describe en la fórmula (III) y R^p y R^q son independientemente halo o hidrógeno.

10

Realizaciones de Fórmula (IV)

En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IV):

15



fórmula (IV)

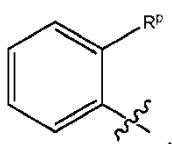
en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se describe en la fórmula (I).

20

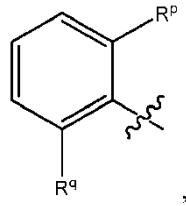
En una realización de la fórmula (IV), R^3 es arilo, en donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{2-6} -alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$, y $-SO_2NHR^e$. En otra realización of formula (IV),

R^3 es arilo, en donde el arilo se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^3 es fenilo. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^3 es fenilo, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, y $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización of formula (IV), R^3 es fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, y $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^3 es

30



35 en donde R^p se selecciona del grupo constituido por halógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $-OC_{1-6}$ -alquilo, y $-OC_{1-6}$ -haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula ((IV), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula ((IV), R^p es halógeno. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^3 es



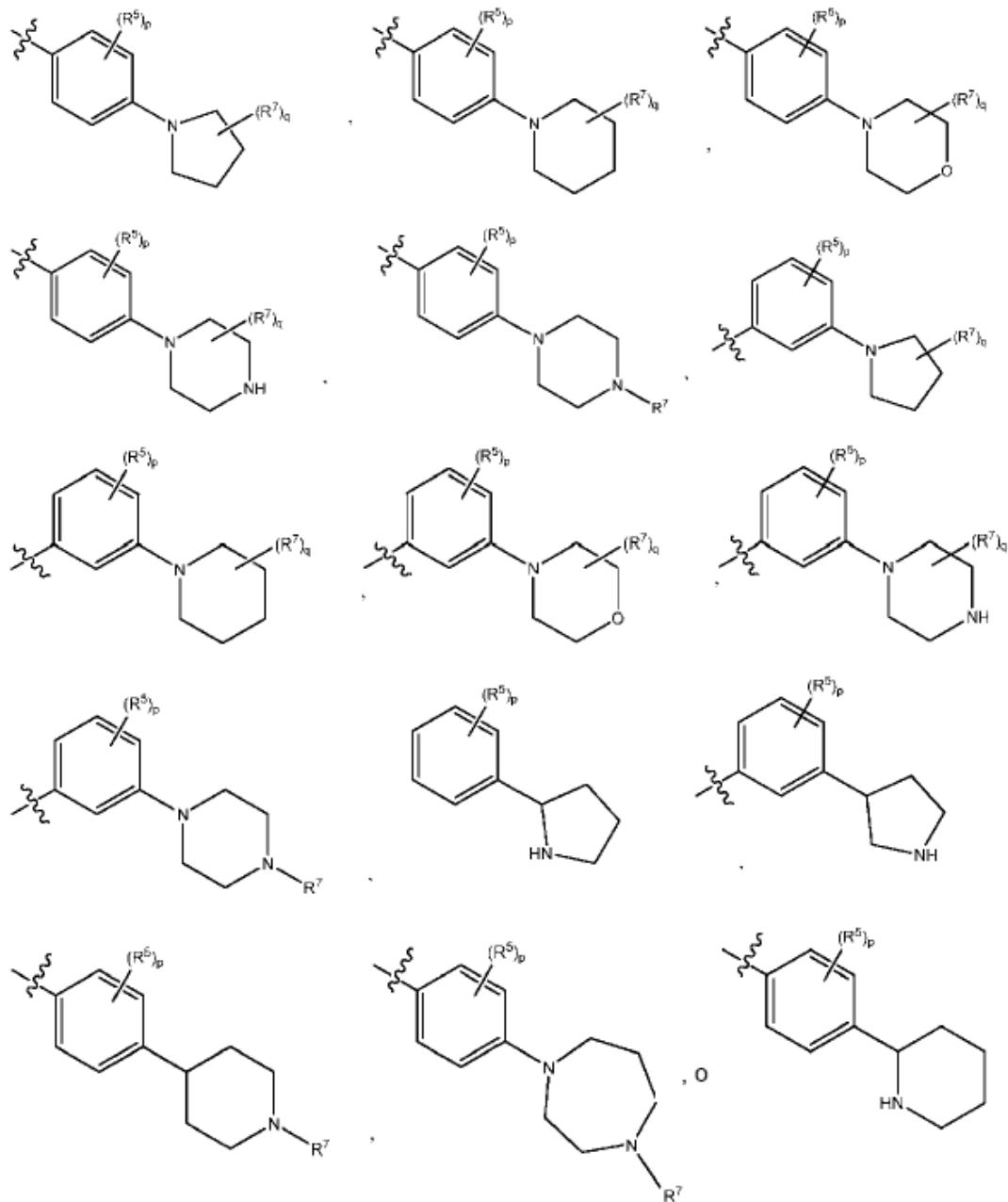
5 en donde R^p y R^q se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, u -OC₁₋₆-haloalquilo. En otra realización adicional de la fórmula ((IV), both R^p y R^q are halógeno.

10 En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está sustituido opcionalmente con uno o more R⁵; y CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR⁹, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R⁹, S(O)₂R⁹, NR^hS(O)₂R⁹, S(O)NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^hR^o, NR^hC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^m, NR^hS(O)₂R^m, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, arilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo está insustituido. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR⁹, NR^hC(O)R⁹, S(O)₂R⁹, NR^hS(O)₂R⁹, y S(O)NR^hRⁱ.

15 En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es fenilo. En otra realización de la fórmula (IV), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está insustituido. En otra realización of formula (IV), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵, y R⁵ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆-alquilo, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, C(O)NR^hRⁱ, C(O)OR⁹, NR^hRⁱ, NR^hC(O)R⁹, S(O)₂R⁹, NR^hS(O)₂R⁹, S(O)NR^hRⁱ, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, S(O)₂NH(C₁₋₆-alquilo), C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^hR^o, NR^hR^o, NR^hC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^m, NR^hS(O)₂R^m, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R⁷ es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C(O)R^m; y R^m es C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o C₃₋₈ cicloalquilo.

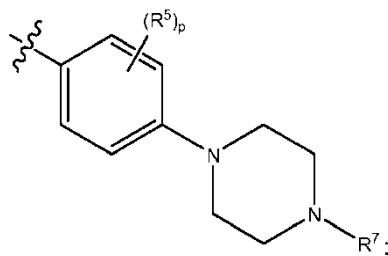
20 45 En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, o OR⁹, en donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁷; en donde R⁷ es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NR^hR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^hR^o, NR^hR^o, NR^hC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NR^hR^o, S(O)₂R^m, NR^hS(O)₂R^m, o S(O)₂NR^hR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo. En otra realización of formula (IV), el R⁵ heterocicloalquilo es piperazinilo, diazepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, oxopiperazinilo, (1S,4S)-2,5-diazabaciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (1R,4R)-2,5-diazabaciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo, 3,7-diazabaciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, tiazolidin-2-ilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, (3R)-1-azabaciclo[2.2.2]oct-3ilo, o tiomorfolinilo.

En otra realización de la fórmula (IV), R⁴ es



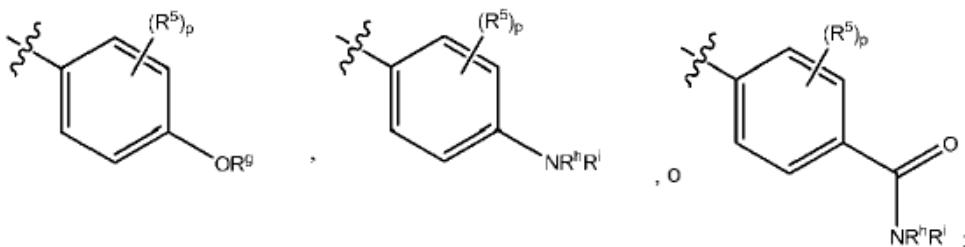
5 O₂, halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, NRⁿS(O)R^m, o S(O)NR^mR^o; y q es 0 ó 1,

En una realización de la fórmula (IV), R³ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, halógeno, y -OR^d; R⁴ es



R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o OR^9 ; y p es 0 ó 1,

- 5 En una realización de la fórmula (IV), R^4 es



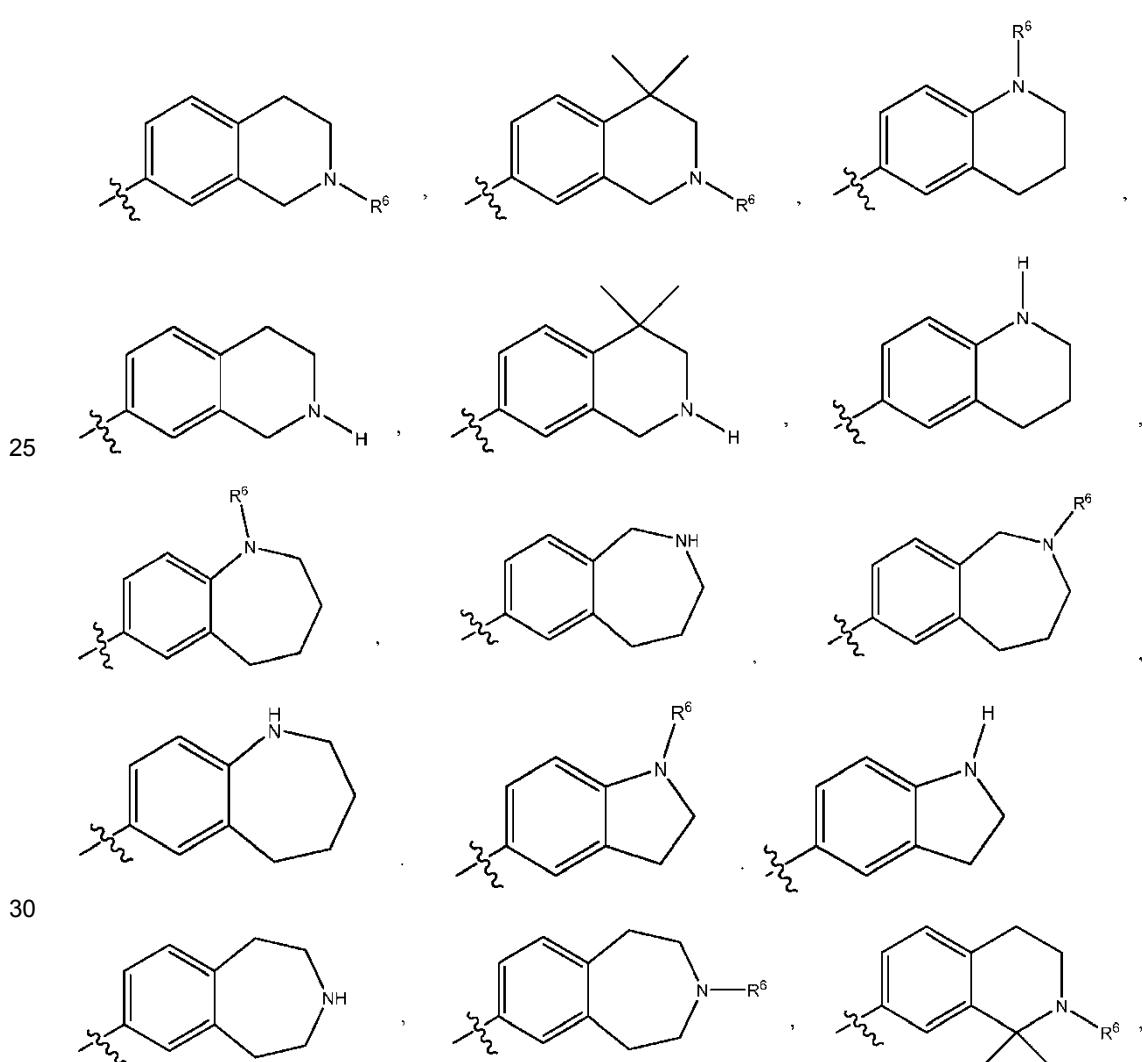
en donde R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o OR^9 ; R^9 se selecciona del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, -C(O) C_{1-6} -alquilo, -S(O)₂ C_{1-6} -alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo); y R^h y R' , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, -C(O) C_{1-6} -alquilo, -S(O)₂ C_{1-6} -alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo); p es 0, 1, o 2.

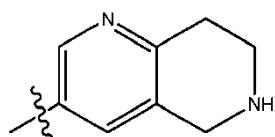
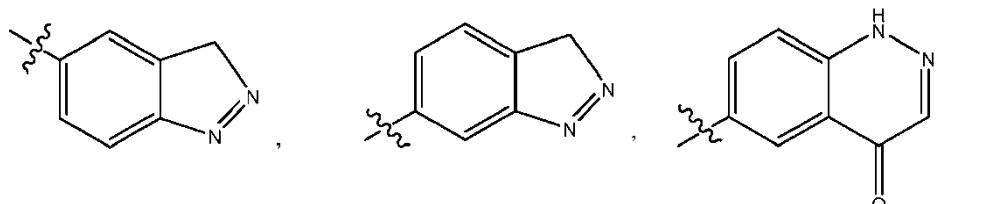
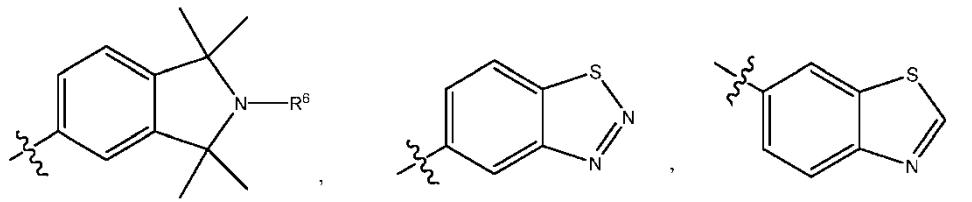
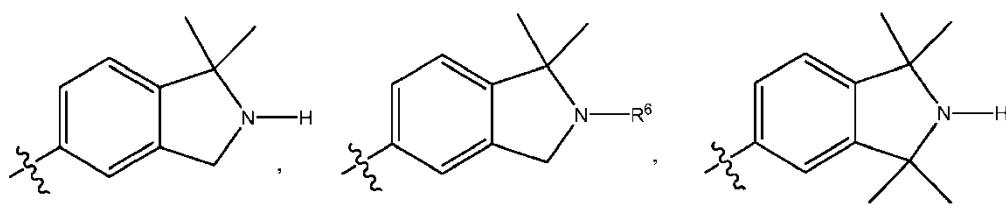
- 10 15 20
- en donde R^5 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, o OR^9 ; R^9 se selecciona del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{1-6} -hidroxialquilo, hidroxi, oxo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-6} -haloalcoxi, -C(O) C_{1-6} -alquilo, -S(O)₂ C_{1-6} -alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo); y R^h y R' , en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; y en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C_{1-6} -alquilo.

- 25
- En una realización de la fórmula (IV), R^4 es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más R^6 , y R^6 es CN, NO₂, halo, C_{3-8} cicloalquilo, OR^1 , SR^1 , C(O)R¹, C(O)NR¹R¹, C(O)OR¹, NR¹R¹, NR¹C(O)R¹, S(O)₂R¹, NR¹S(O)₂R¹, o S(O)₂NR¹R¹, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C_{1-6} -alquilo.
- 30 35 40
- En una realización de la fórmula (IV), R^4 es un heterociclo monocíclico de 4-8 miembros. En otra realización, R^4 es un de 4-8 miembros heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo. En otra realización, R^4 es un heteroarilo de 5-7 miembros. En otra realización adicional de la fórmula (IV), R^4 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, tiazolidin-2-ilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-oxo-1,3-tiazolidin-2-ilo, tiomorfolinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización adicional de la fórmula (I), R^4 es piridilo, pirazilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo, o isotiazolilo. En una realización, R^4 está insustituido. En otra realización, R^4 está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, OR^1 , C(O)R¹, NR¹R¹, o S(O)₂R¹.
- 45
- En una realización de la fórmula (IV), R^4 es un heterociclo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalquenilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, R^4 es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización adicional, R^4 es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, (1R,4R)-2,5-diazabicielo[2.2.1]hept-2-ilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolino, 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, octahidro-2H-quinolizinilo,

,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-ilo, (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(iH)-ilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofuranilolo, benzotripiranilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3ilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotripiranilo, dihidrobenzotripiranilo sulfona, dihidrobenzopiranilo, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, 4-oxo-1,4-dihydrocinnolin-6-ilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, 1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, [1,2-a]piridina-2-ilo, 2,3-dihidroimidazol[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-7-ilo, 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-7-ilo, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-ilo, 2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ilo, 3,0-diazaspiro[5.5]undec-3-ilo, (3aR, 6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-ilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 2,3-dihydro-1H-indol-5-ilo, indolinilo, 2,3-dihydro-1H-indazolilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo, o tienotienilo. En una realización de la fórmula (I), R⁴ está insustituido. En otra realización de la fórmula (II), R⁴ está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es CN, NO₂, halo, C₁₋₆ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR^j, C(O)OR^j, NR^kR^j, NR^kC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^kS(O)₂R^j, o S(O)₂NR^kR^j, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo.

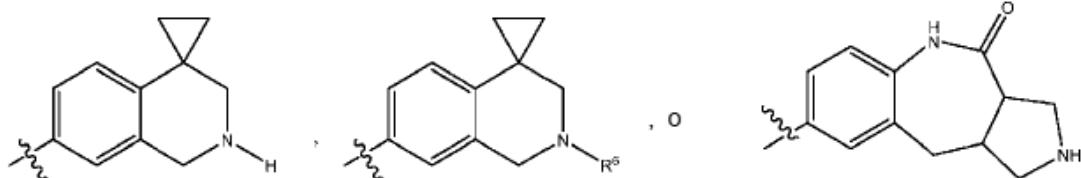
20 En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es





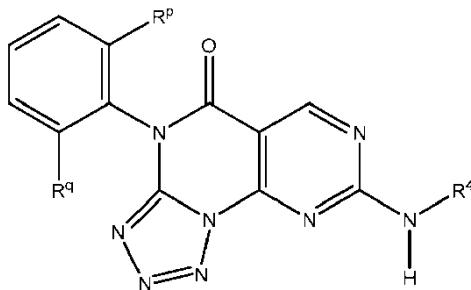
En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es un heterociclo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R⁴ es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalquenilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, R⁴ es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidinil-2-ilo o 2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo. En una realización of formula (IV), R⁴ está insustituido. En otra realización of formula (IV), R⁴ está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, OR¹, C(O)R¹, NR¹R¹, o S(O)₂R¹.

En una realización de la fórmula (IV), R⁴ es



En una realización, la presente invención está dirigida, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de la fórmula (IVa),

, o



fórmula (IVa)

- 5 en donde R⁴ es como se describe en la fórmula (IV) y R^p y R^q son independientemente halo o hidrógeno.

Realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen, pero sin carácter limitante, compuestos de la fórmula (I), por ejemplo:

- 10 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-one; 2-anilino-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-(piridin-4-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 15 6-(2-clorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-[(4-ciclohexilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 20 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(morpholin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 2-[(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 2-{{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 25 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-[2-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 30 30 7-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo; 6-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-allil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 35 35 6-ciclohexil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimdin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimdin-5(6H)-ona; 4-(2-clorofenil)-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e]tetrazolo[1,5-a]pirimdin-5(4H)-ona;
- 40 40 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 3-{{4-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperazin-1-il]metil}-benzonitrilo;
- 45 45 2-{{3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
- 50 50 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 6-(2-cloro-4-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclohexilbenzamida;
- 55 55 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(dietfilamino)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piridin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(trans-4-hidroxiciclo-
 5 hexil)benzamida;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-etylbenzamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(piridin-4-il)benzamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[3-(dietfilamino)propoxi]-3-fluorofenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2-clorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-
 15 5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimidol[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(4-aminofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)acetamida;
 20 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)ciclopentano-
 carboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-4-hidroxiciclo-
 hexanocarboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-1-metilpiperidina-4-
 25 carboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)piridina-4-carboxamida;
 6-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-
 a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[4-(3-clorobencil)piperazin-1-il]fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 30 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 35 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(3-hidroxifenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 40 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]-
 pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 45 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(morpholin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 50 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 55 ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[2-(propano-2-ilamino)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-cloro-4-[2-(propano-2-ilamino)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(hidroximetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 60 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]-
 65 pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]-
 pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2-clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-(1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-hidroxi-3-metilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-metilfenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-clorofenil)-2-[[3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-clorofenil)-2-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(ciclohexilmetyl)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 35 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[2-(2-ethylbutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 40 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[3-etyl-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 45 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[[3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 50 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 55 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il}-3-fluorofenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[2-(ciclopropilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 60 6-(2-clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 65 ona;

6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(pirrolidin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(piperidin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{3-metoxi-4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino]-6-(propano-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4,4-dimetil-2-(propano-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4,4-dimetil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-[3-(dietfiamino)propoxi]-3-fluorofenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]fenil]amino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{3-fluoro-4-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propano-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2-etyl-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2-[4-(1H-imidazol-1-il)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(2-[1-bencilpiperidin-4-il]metil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[4-(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(pirrolidin-3-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]fenil]amino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propano-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 (3aS,10aS)-8-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-2,3,3a,5,10,10a-hexahidropirrolo[3,4-c]1]benzazepin-4(1H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[bis(2-metoxietil)amino]fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-[(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}fenil}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de 4-(dimetilamino)ciclohexilo;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-indazol-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3S)-3-(propano-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{1-[1-(dimetilamino)-3-metilbutil]ciclobutil}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-indazol-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de (1R)-octahidro-2H-quinolizin-1-ilo;
 40 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de 2-[ciclopropil-(metil)amino]etilo;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{{(1R,5S)-7-etyl-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il}carbonil}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2-clorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de metilo;

6-(2-clorofenil)-2-[[3,5-dicloro-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-[4-oxo-3-(propano-2-il)-1,3-tiazolidin-2-il]fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(5-metil-4-oxo-1,3-tiazolidin-2-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2'-(2,2-difluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 3-[4-(4-{{[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperazin-1-il]propanonitrilo;
 3-[4-{{[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)(ciclopropil)amino]propanonitrilo;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 1-(4-{{[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-4-35
 carboxamida;
 6-(2-clorofenil)-2-(4-{{[4-(morpholin-4-il)piperidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{[4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-[4-40
 (dimetilamino)ciclohexil]benzamida;
 4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{[4-{{[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 2-{{[2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2'-{{[2-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[2'-{{[2-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{[4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]fenil]amino)-6-(2-clorofenil)}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[2-(morpholin-4-il)etil]amino}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[2-(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[4-(4-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-60
 ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 1-(4-{{[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-N,N-dietilpiperidina-3-65
 carboxamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{[4-{{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

5	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
10	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
15	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
20	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
25	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
30	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
35	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[3-(dimetilamino)propil](metil)amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
40	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[2-(dimetilamino)etil](etil)amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
45	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
50	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
55	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[4-(tiomorfolin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
60	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[propano-2-il]2-(propano-2-ilamino)etil}amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
65	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-{[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-3-carboxamida;
70	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
75	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-{[2-(2-metilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
80	2-{[2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
85	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-{[2-(2,2-dimetilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
90	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
95	6-(2-cloro-3-hidroxifenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
100	2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
105	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
110	6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
115	2-[(4-{[1,4'-bipiperidin-1-il]fenil}amino)-6-(2,6-diclorofenil)]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
120	6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
125	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
130	2-{[2'-(ciclopropilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
135	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-{[propano-2-ilsulfonil]-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
140	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[1-metilpiperidin-4-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
145	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[4-(1,4'-bipiperidin-1-il)fenil}amino)-6-(2,6-diclorofenil)]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
150	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]pirrolidin-1-il}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
155	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
160	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
165	6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{[2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 1-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-N-
 5 metilmetanesulfonamida;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N,N-dietilbenzenesulfonamida;
 2-{{2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(2-acetil-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(2-(metilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-metil-1'H-
 20 espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida;
 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(propano-2-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(6-(metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-
 35 ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-ilamino)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 35 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(ciclopropilcarbonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 40 2-{{4-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(hidroxiacetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 45 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida;
 2-{{2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 50 2-{{4-(2-ethylsulfonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(1-metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(6-metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 55 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(2-dimetilamino)etil](etil)amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[4-{propano-2-il[2-(propano-2-ilamino)etil]amino}fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-[2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorof-enil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 10 6-(2-clorofenil)-5-imino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina;
 6-(2-clorofenil)-2-[2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 6-(2-clorofenil)-5-imino-N-(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina;
 15 6-(3-Fluorofenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-clorofenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-dimetoxifenil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-[2-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 ácido 4-[[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]benzoico;
 2-[4-(bromofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(3-metoxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-(propano-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-clorofenil)-2-[4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4-(1,8-naftiridin-2-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[4-(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2-clorofenil)-2-[3-cloro-4-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 2-[7-[[6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]-4,4-dimetil-3,4-
 40 dihidroisoquinolin-2(1H-il)metil]benzonitrilo;
 6-(2-clorofenil)-2-[4,4-dimetil-2-(4-propoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]aminoimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[2-(morpholin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; y
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[2-(6-metilquinolin-2-il)etil]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona.

50 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en donde los términos "R" y "S" son como se defina en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10, Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. A los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95%-99% y todavía más preferiblemente un exceso mayor que aproximadamente 99%. Conforme a ello, esta invención tiene por objeto abarcar mixturas racémicas y diastereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de las mismas.

60 Los compuestos de esta invención pueden contener también enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de o den superior en lados opuestos del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de o den superior en el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno como se determina por las Reglas de Prioridad de Cahn, Ingold, Prelog. Los compuestos de esta invención pueden existir también como una mixtura de isómeros "E" y "Z".

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos adicionales. Por ejemplo, la invención contempla los diversos isómeros geométricos y mixturas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico. Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan como de configuración cis o trans.

5 Los compuestos de esta invención pueden existir también como tautómeros o mixturas en equilibrio de los mismos en las cuales un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin carácter limitante, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y análogos. Debe entenderse que las formas tautómeras están abarcadas por el alcance de esta invención, aunque sólo pueda representarse una forma tautómera.

10 Esta invención está dirigida también, en parte, a todas las sales de los compuestos de la fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más propiedades de las sales, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica incrementada a temperaturas y humedades diferentes, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. En el caso de que se desee administrar una sal a un paciente (en oposición, por ejemplo, a la utilización en un contexto *in vitro*), la sal es, con preferencia, farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza como adjetivo en esta solicitud de patente para significar que el sustantivo modificado es apropiado para uso como producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales utilizadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales se pueden preparar típicamente por medios convencionales mediante reacción, por ejemplo, del ácido o base apropiado/a con un compuesto de la invención.

15 25 Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados en muchos casos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados incluyen por regla general, por ejemplo, clases de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos de ácidos orgánicos. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados en muchos casos incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, 30 lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, esteárate, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mielato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, 35 bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalensulfonato, 3-fenilpropionato, pívalato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

40 45 Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Sales metálicas preferidas incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales de metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Sales orgánicas preferidas pueden prepararse a partir de aminas tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (v.g., cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (v.g., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (v.g., cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y esteárido), haluros de arilalquilo (v.g., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

50 55 Los compuestos de la fórmula (I) (y las sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (con inclusión de puros y sustancialmente puros) están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. El término "sustancialmente puro" con referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente 85% en peso del compuesto/sal/isómero, con preferencia más de aproximadamente 90% en peso del compuesto/sal/isómero, con preferencia más de aproximadamente 95% en peso del compuesto/sal/isómero, con preferencia más de aproximadamente 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y con preferencia más de aproximadamente 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

Preparación de los Compuestos

60 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por procesos de síntesis química, ejemplos de los cuales se muestran en esta memoria. Debe entenderse que el orden de los pasos en los procesos puede variar, que pueden emplearse reactivos, disolventes y condiciones de reacción en sustitución de los mencionados específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, en caso necesario.

65 Grupos protectores para restos C(O)OH incluyen, pero sin carácter limitante, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo,

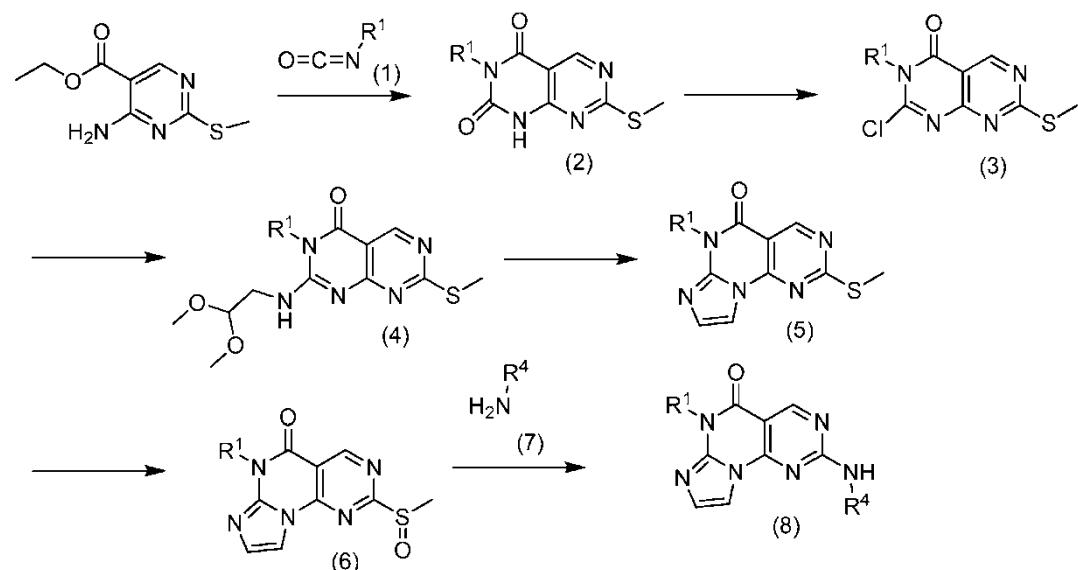
difenilmetilsilico, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiliometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsilico, 2-(trimetilsilico)etilo, 2-(trimetilsilico)etoximetilo, trifenilmetilo y análogos.

- 5 Grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen, pero sin carácter limitante, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y análogos. Grupos protectores para restos NH incluyen, pero sin carácter limitante, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsilico, trifluoroacetilo, trimetilsilico, trifenilmetilo, trifenilsilico, para-toluenosulfonilo y análogos.

- 10 Grupos protectores para restos OH y SH incluyen, pero sin carácter limitante, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsilico, terc-butildifenilsilico, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsilico, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilico)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y análogos.

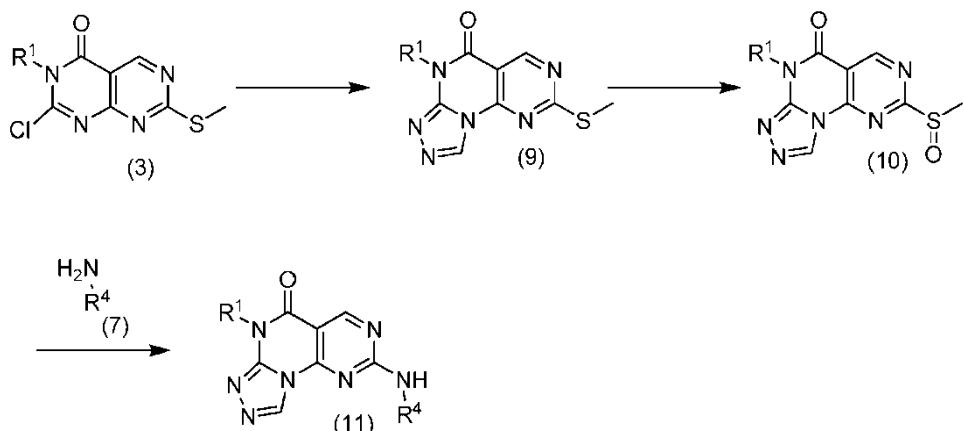
20 Esquemas

Esquema 1



- 25 Como se muestra en el Esquema 1, puede hacerse reaccionar 4-amino-2-(methylthio)pyrimidina-5-carboxilato de etilo (preparado como se describe en US 2005/0020590) con una base tal como, pero sin carácter limitante, hidruro de sodio, seguido por compuestos de fórmula (1), en donde R^1 es como se describe en esta memoria, para proporcionar compuestos de fórmula (2). La reacción se realiza típicamente a baja temperatura en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (2) se pueden hacer reaccionar con oxicloruro de fósforo en presencia de una base tal como, pero sin carácter limitante, N,N-diisopropiletilamina, para proporcionar compuestos de fórmula (3). Se puede hacer reaccionar 2,2-dimetoxietanamina con los compuestos de fórmula (3) a una temperatura elevada para proporcionar compuestos de fórmula (4). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, acetonitrilo. Los compuestos de fórmula (4) pueden hacerse reaccionar con un ácido tal como, pero sin carácter limitante, ácido clorhídrico concentrado para proporcionar los compuestos de fórmula (5). La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada en un disolvente tal como pero sin carácter limitante, acetonitrilo, y puede realizarse en un horno microondas de manera sencilla. Los compuestos de fórmula (6) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (5) con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico. La reacción se realiza típicamente a la temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, diclorometano. Los compuestos de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (7), en la que R^4 es como se describe en esta memoria, para proporcionar compuestos de fórmula (8), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada, y puede no requerir el uso de un disolvente.

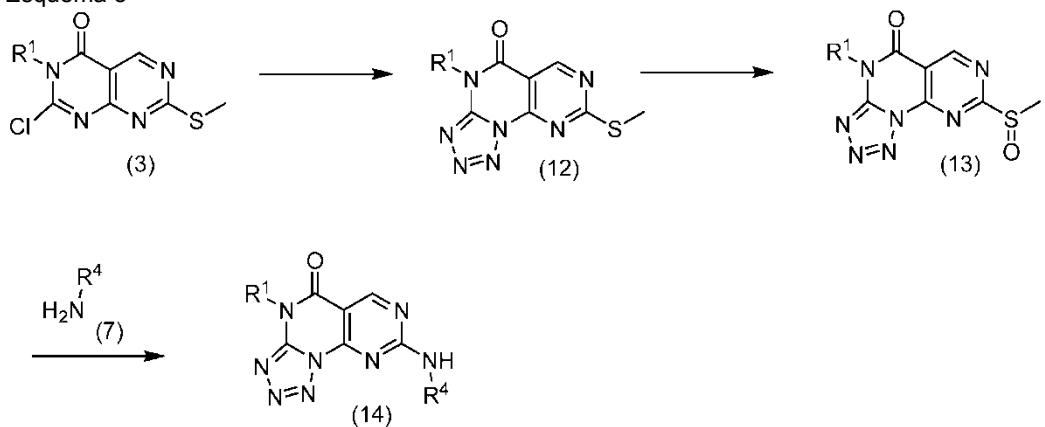
Esquema 2



Los compuestos de fórmula (3) en la que R¹ es como se describe en esta memoria, se pueden hacer reaccionar con formilhidraza para proporcionar compuestos de fórmula (9). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, acetonitrilo, a temperatura elevada. Adicionalmente, la reacción puede realizarse en un horno microondas. Los compuestos de fórmula (9) se pueden hacer reaccionar con ácido *meta*-cloroperoxybenzoico para proporcionar los compuestos de fórmula (10). La reacción se realiza típicamente a la temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, diclorometano. Los compuestos de fórmula (10) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (7), en donde R⁴ es como se describe en esta memoria, para proporcionar compuestos de fórmula (11), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada y puede no requerir el uso de un disolvente.

- 5 como, pero sin carácter limitante, acetónitrilo, a temperatura elevada. Adicionalmente, la reacción puede realizarse en un horno microondas. Los compuestos de fórmula (9) se pueden hacer reaccionar con ácido *meta*-cloroperoxybenzoico para proporcionar los compuestos de fórmula (10). La reacción se realiza típicamente a la temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, diclorometano. Los compuestos de fórmula (10) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (7), en donde R⁴ es como se describe en esta memoria, para proporcionar compuestos de fórmula (11), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada y puede no requerir el uso de un disolvente.
- 10

Esquema 3



- 15 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (3) en donde R¹ es como se describe en esta memoria, pueden hacerse reaccionar con ácida de sodio para proporcionar compuestos de fórmula (12). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, N,N-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (12) se pueden hacer reaccionar con ácido *meta*-cloroperoxybenzoico para proporcionar compuestos de fórmula (13). La reacción se realiza típicamente a la temperatura ambiente en un disolvente tal como, pero sin carácter limitante, diclorometano. Los compuestos de fórmula (13) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (7), en donde R⁴ es como se describe en esta memoria, para proporcionar compuestos de fórmula (14), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente a temperatura elevada y puede no requerir el uso de un disolvente.
- 20

25 Composiciones

- En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad de las quinasas en humanos y animales que contendrán típicamente un compuesto de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30

- Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, por vías bucal, oftálmica, o al, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intraarterial, así como por inyección intraarticular, infusión, y ubicación en el cuerpo, tal como, por ejemplo, la vasculatura.
- 35

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Excipientes incluyen, pero sin carácter limitante, encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, fijadores, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegradores, emulsionantes, extendedores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mixturas de los mismos y análogos.

5 Excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administración o al incluyen, pero sin carácter limitante, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilen-glicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de algodón, crosppovidona, diglicéridos, etanol, etil-celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen de trigo, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete ("groundnut oil"), hidroxipropilmétil-celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete ("peanut oil"), sales fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximétal-celulosa sódica, sales fosfato de sodio, lauril-sulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurílico, triglicéridos, agua, mixturas de los mismos y análogos. Excipientes para preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administración oftálmica u o al incluyen, pero sin carácter limitante, 1,3-butilen-glicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mixturas de los mismos y análogos. Excipientes para preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administración osmótica incluyen, pero sin carácter limitante, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mixturas de los mismos y análogos. Excipientes para preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administración parenteral incluyen, pero sin carácter limitante, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, dextrosa, aceite de germen de trigo, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio U.S.P. o isotónica, agua, mixturas de los mismos y análogos. Excipientes para preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administración rectal o vaginal incluyen, pero sin carácter limitante, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mixturas de los mismos y análogos.

35 La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden contener adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en esta memoria que se aplican usualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas arriba mencionadas.

Métodos de Uso

40 En otro aspecto, se describen métodos de utilización de un compuesto o composición de la invención para tratar o prevenir una enfermedad o afección que implica mediación, sobreexpresión o disregulación de quinasas en un mamífero. En particular, es de esperar que los compuestos de esta invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones durante el cual se emplean proteína-quinasas tales como cualquiera o la totalidad de los miembros de la familia wee-1,

45 En un grupo de realizaciones, enfermedades y afecciones de humanos u otros animales que pueden ser tratadas con los inhibidores de quinasas incluyen, pero sin carácter limitante, neutróma atópica, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, citoadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disproporcionados (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a los receptores de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (Hodgkin's y no-Hodgkin's), enfermedades malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovario, páncreas, próstata, piel y útero, enfermedades malignas linfoides de origen en las células T o las células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer o al, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pineatoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de las células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma microcítico de pulmón, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas),

cáncer microcítico de pulmón, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.

- 5 En un grupo de realizaciones, enfermedades y afecciones de humanos u otros animales que pueden tratarse con inhibidores de quinasas incluyen, pero sin carácter limitante, tumores que son deficientes en la proteína p53. La proteína p53 es una proteína supresora de tumores que está codificada en los humanos por el gen *TP53*. La proteína p53 regula el ciclo celular y funciona por tanto como un supresor de tumores que está implicado en la prevención del cáncer. La inhibición de las quinasas Wee1 sensibiliza las células tumorales para el deterioro del DNA y/o la perturbación del ciclo celular, especialmente tumores que han perdido su punto de comprobación de la fase G₁ debido a una deficiencia en la proteína p53.
- 10 Una discusión de la pérdida de expresión de Wee1 y el modo en que está relacionada la misma con la deficiencia en la proteína p53 puede encontrarse en *Annual Review of Biochemistry*, 2004, 73:39-85.
- 15 15 La implicación de las mutaciones en el gen **p53** y los tipos de tumores humanos puede encontrarse en *Nature*, 1989, 342:705-708.

- 20 Una discusión de la quinasa Wee1 y las células tumorales deficientes en p53 puede encontrarse en *Molecular Cancer Therapy*, 2009, 8:11.

Una discusión de las quinasas p53 y Wee1 y terapias anti-cáncer puede encontrarse en *BMC Cancer* 2006, 6:292. Una discusión de las células tumorales deficientes en quinasa Wee1 y p53 puede encontrarse en *Current Clinical Pharmacology*, 2010, 5:386-191,

- 25 25 Los métodos de la presente invención implican típicamente administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de tratamiento terapéutico una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I). Cantidad terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la gravedad de la misma, la composición que lo comprende, tiempo de administración, ruta de administración, duración del tratamiento, potencia, tasa de aclaramiento y co-administración o no de otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) utilizada para fabricar una composición para administración diaria a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis simples contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

35 35 *Terapia de Combinación*

La presente invención proporciona adicionalmente métodos de utilización de un compuesto o composición de la invención en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

- 40 40 Es de esperar que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuyo se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la quinasa aurora, inhibidores de los promotores de apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores del camino de receptores de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Acoplador Bi-específico de las células T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxygenasa-2, DVDs, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína del choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAPS), antibióticos de intercalación, inhibidores de quinasas, inhibidores de quinesinas, inhibidores Jak2, inhibidores de la diana de rapamicina de mamífero, microRNA's, inhibidores de las quinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de fijación multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), inhibidores de poli-ADP (adenosina-difosfato)-ribosa-polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de las quinasas tipo polo, inhibidores de la fosfoinositilo-3-quinasa (PI3K), inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina-quininas receptoras, alcaloides de plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siRNAs), inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de ubiquitina-ligasa, y análogos, y en combinación con uno o más de estos agentes.

- 55 55 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi-específicos que dirigen las células T a atacar a las células del cáncer por fijación simultánea de las dos células. La célula T ataca entonces la célula cancerosa diana. Ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y análogos. Sin quedar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T provocan la apoptosis de la célula de cáncer diana es por exocitosis de componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. a este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis por perforina y granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos provocados por las células T cuyo

están dirigidas a las células del cáncer (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

- 5 Los SiRNAs son moléculas que tienen bases endógenas de RNA o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que más bien imparten estabilidad incrementada y/o potencia celular incrementada. Ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, ribonucleótidos 2'-F, ribonucleótidos 2'-metoxietilo, combinaciones de los mismos y análogos. El siRNA puede tener longitudes (v.g., 10-200 pares de bases) y estructuras (v.g., horquillas, 10 cadenas simples/dobles, protuberancias, muescas/lagunas, desapareamientos) variables y se procesan en las 10 células para proporcionar silenciación de genes activos. Un siRNA bicatenario (dsRNA) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena sentido y/o la cadena antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.
- 15 Las proteínas de fijación multivalentes son proteínas de fijación que comprenden dos o más sitios de fijación de antígeno. Las proteínas de fijación multivalentes están modificadas por ingeniería genética de modo que tengan los tres o más sitios de fijación de antígeno y por regla general son anticuerpos que no existen naturalmente. El término "proteína de fijación multiespecífica" significa una proteína de fijación capaz de fijarse a dos o más dianas afines o 20 no afines. Las proteínas de fijación de dominio variable dual (DVD) son proteínas de fijación tetravalentes o multivalentes que fijan proteínas que comprenden dos o más sitios de fijación de antígeno. Tales DVDs pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de fijar un solo antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de fijar dos o más antígenos). Las proteínas de fijación DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se conocen como DVD Ig's. Cada mitad de una DVD Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de fijación de antígeno. Cada 25 sitio de fijación comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera, con un total de 6 CDRs implicadas en fijación de antígeno por cada sitio de fijación de antígeno. Los DVDs multiespecíficos incluyen proteínas de fijación DVD que se fijan a DLL4 y VEGF, o C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.
- 30 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostallicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucil, CLORETAZINE® (larmustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREYA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y análogos.
- 35 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina-quinasa del receptor endotelial específico (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor-2 del crecimiento de insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteína-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteína-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina-quinasa receptora del factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGFR) y análogos.
- 40 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed-disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina-ocfosfato, citosina-arabinosido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etenil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), 45 enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptoperina, 6-mercaptopurina ribosido, metotrexato, ácido micofénlico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ibavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y análogos.
- 50 Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y análogos.
- 55 Los inhibidores de la quinasa aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la quinasa Aurora A, inhibidores específicos de la quinasa Aurora B e inhibidores de las quinases pan-Aurora y análogos.
- 60 Inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 u oblimersén (oligonucleótido antisentido de direcciónamiento a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y análogos.
- Inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y análogos.

Inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y análogos.

- 5 Inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y análogos.
- 10 Inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, anti-EGFR inmunoliposomas, EGF-vacuna, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y análogos.
- 15 Inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y análogos.
- 20 Inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipeptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoilanolida de ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y análogos.
- 25 Inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo humano recombinante para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y análogos.
- 30 Inhibidores de los inhibidores de proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y análogos.
- 35 Conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y análogos.
- 40 Activadores del camino de receptores de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que están direccionados a TRAIL o receptores de muerte (v.g., DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 45 Inhibidores de quinesinas incluyen inhibidores Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores CENPE tales como GSK923295A y análogos.
- 50 Inhibidores JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y Inch018424 y análogos.
- 55 Inhibidores MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y análogos.
- 60 Inhibidores mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores TORC1/TORC2 ATP-competitivos, que incluyen PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y análogos.
- 65 Fármacos anti-inflamatorios no esteroidales incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y análogos.
- Inhibidores PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y análogos.
- Quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y análogos.
- Inhibidores de las quinasas tipo polo incluyen BI-2536 y análogos.
- Inhibidores de fosfoinositido-3-quinasa (PI3K) incluyen wortmannina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y análogos.
- Análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y análogos.
- Inhibidores VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736),

AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trampa, ZACTIMA[™] (vyetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), ErbB3, anticuerpos específicos BSG2, anticuerpos específicos DLL4 y anticuerpos específicos C-met, y análogos.

5 Los antibióticos incluyen antibióticos de intercalación como aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS[®] (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarcinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y análogos.

10 15 Inhibidores de topoisomerasas incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (irinotecán hidrocloruro), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etoposido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, o atecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecán y análogos.

20 25 Anticuerpos incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos IGF1R, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos CD20 tipos I y II y análogos.

30 Terapias hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetrorelix), degarelix, desloreliна, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrante), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuproreliда, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILYRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (busarelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de Histrelina), VETORIL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y análogos.

35 Deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (aliretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y análogos.

40 45 Inhibidores PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y análogos.

Alcaloides de plantas incluyen, pero sin carácter limitante, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y análogos.

50 55 60 Inhibidores de proteasomas incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y análogos.

Ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes mejoradores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y análogos. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, alfa interferón leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG[™] (gemtuzumab-ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS[®] (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (dacizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab-tiuxetano) y análogos.

55 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigir las mismas de modo que tengan actividad anti-tumoral e incluyen crestina, lentinán, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y análogos.

60 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinosido C), citosina-arabinosido, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetiluridina-troxacitabina) y análogos.

Los análogos de purina incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-NETOL[®] (mercaptopurina).

Los agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y análogos.

- 5 Los inhibidores de la ubiquitina-ligasa incluyen inhibidores MDM2, tales como nutlinas, inhibidores NEDD8 tales como MLN4924 y análogos.
- 10 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse también como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haces externos, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada o no sellada, y análogas.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil-transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), 15 ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un RNA sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna del cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (histamina dihidrocloruro), CERVARIX® (vacuna del papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados por un enlazador His-Ala al factor del crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazine, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracil, 20 EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (exatecán mesilato), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del papilomavirus humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibirónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin-besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Isonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina 25 (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato-glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento con vacuna del melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PYIMEX™ (saponinas de aglucona del ginseng que comprenden 30 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna de investigación del cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (estaurosporas de Streptomyces), talostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), 35 TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfostamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), temilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), Thymitaq (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolina dihidrocloruro), TNFERADE™ (portador-adenovector de DNA que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetririna, TRISENOX® (tríoxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucráina (derivado de alcaloides de la planta Celandine mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin-gadolino), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel-poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina y análogos.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 50 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 1A

- 55 3-(2-Clorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Se añadió NaH (5,26 g, 131 mmol) a una solución de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (20,0 g, 94 mmol, US 2005/0020590) en N,N-dimetilformamida (700 mL) a 0°C. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota a la mixtura 1-cloro-2-isocianatobenceno (15,9 mL, 131 mmol). La reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mixtura de reacción se diluyó con salmuera (200 mL) y agua (100 mL) y se extrajo con éter (700 mL, 2x). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 5% (hasta pH = 4-5), se trató con salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para eliminar la mayor parte del disolvente. La mixtura se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo frío, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1B

2-Cloro-3-(2-clorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 Una mixtura del Ejemplo 1A (15,9 g, 49,6 mmol) en POCl_3 (55 mL, 590 mmol) y diisopropiletilamina (55 mL, 315 mmol), se calentó a 90°C durante 1,5 horas. La mixtura de reacción se concentró. El residuo se trató con hielo y NaHCO_3 saturado cuidadosamente y se extrajo luego con acetato de etilo. El material insoluble suspendido en las dos capas se filtró, se lavó con éter y agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título. Las dos capas del filtrado se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se 10 secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron, y se trituraron (dos veces) con acetato de etilo/éter para proporcionar una cantidad adicional del compuesto del título.

Ejemplo 1C

15 3-(2-Clorofenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

- Una mixtura de 2,2-dimetoxietanamina (0,744 g, 7,08 mmol) y Ejemplo 1B (1,20, 3,54 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 80°C durante 40 minutos. La mixtura se concentró, se trató con NaHCO_3 , y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para 20 proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1D

25 4-(2-Clorofenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

- El Ejemplo 1C (0,558 g) en acetonitrilo (8 mL) se trató con HCl concentrado (0,10 mL). La mixtura se trató en un reactor microondas Biotage a 160°C durante 15 minutos. El disolvente se eliminó. El residuo se trató con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna de 40 g utilizando el sistema flash ISCO Companion, 30 eluyendo con CH_2Cl_2 /acetato de etilo (4:6 a 3:7) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1E

35 4-(2-Clorofenil)-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

- Una mixtura de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (0,502 g, 2,24 mmol) y Ejemplo 1D (0,700 g, 2,04 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se agitó durante 2 horas. La mixtura de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{O}_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para 40 proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 1F

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

- 45 Una mixtura del Ejemplo 1E (45,0 mg, 0,125 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (52,6 mg, 0,275 mmol) se premezcló y se calentó en un vial a 90°C durante 1 hora. Después de enfriar, el residuo se trató con NaHCO_3 saturado/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC en fase inversa realizada en una columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, tamaño de partícula 7 μm) utilizando un gradiente de 15% a 100% metanol:ácido trifluoroacético 50 acuoso al 0,1% durante 48 minutos a un caudal de 15 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,97 (s, 3 H), 3,08 (t, $J=11,60$ Hz, 2 H), 3,22 - 3,34 (m, 2 H), 3,61 (d, $J=11,90$ Hz, 2 H), 3,84 (d, $J=12,51$ Hz, 2 H), 6,95 - 7,17 (m, 3 H), 7,47 - 7,64 (m, 3 H), 7,64 - 7,88 (m, 4 H), 9,06 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 487,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

55 Ejemplo 2

2-Anilino-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

- Una mixtura del Ejemplo 1E (70,0 mg, 0,195 mmol) y anilina (39,1 μL , 0,428 mmol) se calentó en un vial provisto de 60 tapón a 90°C durante 1 hora. Después de enfriar, el residuo se trató con NaHCO_3 saturado/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema flash ISCO Companion, eluyendo con CH_2Cl_2 /acetato de etilo (8:2 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,08 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 7,14 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H), 7,54 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 65 7,79 - 7,90 (m, 3 H), 9,14 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 389,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 3

6-(2-Clorofenil)-2-(piridin-4-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (60,0 mg, 0,167 mmol) y piridin-4-amina (34,5 mg, 0,367 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 100°C durante 3 horas. El compuesto bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,18 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,68 (m, 3 H), 7,69 - 7,80 (m, 1 H), 8,13 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H), 8,75 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H), 9,41 (s, 1 H), 12,11 (s, 1 H). MS (APCI⁺) m/z 390,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

6-(Clorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El Ejemplo 4 se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (WO 2009/151997). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,97 - 1,60 (m, 4 H), 3,09 (s, 3 H), 3,26 (d, $J=13,12$ Hz, 1 H), 3,66 (d, $J=12,21$ Hz, 1 H), 4,46 - 4,59 (m, 1 H), 4,72 (d, $J=14,65$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=8,24$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 3 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,87 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 484,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

25 6-(2-Clorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 5 como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,90 (m, 4 H), 2,63 - 2,89 (m, 4 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 4 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H), 9,10 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 443,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

35 6-(2-Clorofenil)-2-{{[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4 e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (60,0 mg, 0,167 mmol) y 3-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (65,4 mg, 0,342 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 40 minutos. El compuesto bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,98 (s, 3 H), 3,11 (t, $J=12,51$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,34 (m, 2 H), 3,63 (d, $J=11,60$ Hz, 2 H), 3,89 (d, $J=13,12$ Hz, 2 H), 6,85 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J=2,14$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 3 H), 7,53 - 7,61 (m, 3 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 487,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

45 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-ciclohexilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 7 como se describe en el Ejemplo 2, sustituyendo anilina con 4-ciclohexilanilina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 - 1,50 (m, 4 H), 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 1,83 - 1,95 (m, 4 H), 2,46 - 2,60 (m, 1 H), 7,08 (d, $J=1,53$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J=8,54$ Hz, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 3 H), 7,56 - 7,66 (m, 3 H), 7,71 (d, $J=1,53$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 471,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

55 6-(2-Clorofenil)-2-{{[4-(piperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 8 como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(piperidin-1-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 - 1,74 (m, 2 H), 1,79 - 1,98 (m, 4 H), 3,33 - 3,57 (m, 4 H), 7,10 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 4 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 (dd, $J=7,48, 1,98$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,94 (d, $J=7,63$ Hz, 2 H), 9,16 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 472,3 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 9

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 9 como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,92 - 2,09 (m, 2 H), 2,12 - 2,36 (m, 2 H), 3,07 - 3,28 (m, 2 H), 3,41 - 3,64 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 7,07 (d, J =1,83 Hz, 1 H), 7,47 - 7,62 (m, 5 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,88 (d, J =1,83 Hz, 1 H), 7,96 (d, J =8,54 Hz, 2 H), 9,19 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 472,0 (M+H) $^+$.

5

Ejemplo 10

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(morfolin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 Se preparó el Ejemplo 10 como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-morfolinoanilina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,09 - 3,20 (m, 4 H), 3,75 - 3,82 (m, 4 H), 7,00 - 7,12 (m, 3 H), 7,53 - 7,66 (m, 4 H), 7,70 - 7,83 (m, 3 H), 9,08 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 474,3 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 11

6-(2-Clorofenil)-2-{{3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (50,0 mg, 0,139 mmol) y 3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (49,0 mg, 0,278 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 110 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,14 - 2,31 (m, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,49 - 3,65 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 7,07 (d, J =1,83 Hz, 1 H), 7,31 (d, J =7,32 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 4 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,83 - 8,08 (m, 3 H), 8,01 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 472,2 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 12

2-[(1-Acetyl-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 Una mixtura del Ejemplo 1E (50,0 mg, 0,139 mmol), 1-(6-aminoindolin-1-il)etanona (36,7 mg, 0,208 mmol), y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (13 mg, 0,069 mmol) in acetonitrilo (2 mL) se calentó a 160 °C durante 30 minutes en un reactor microondas Biotage. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 3,13 (t, J =8,39 Hz, 2 H), 4,15 (t, J =8,39 Hz, 2 H), 7,10 (d, J =6,41 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,51 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 (dd, J =7,17, 1,98 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 472,3 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 13

2-{{4-(4-acetylpirazin-1-il)fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El Ejemplo 13 se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,06 (s, 3 H), 3,15 (d, J =27,16 Hz, 4 H), 3,61 (s, brd, 4 H), 7,01 - 7,14 (m, 3 H), 7,50 - 7,66 (m, 4 H), 7,69 - 7,84 (m, 3 H), 9,08 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 515,3 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 14

6-(2-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 14A

7-(Metiltio)-3-o-tolilpirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

55 Se preparó el Ejemplo 14A (0,15 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-isocianato-2-metilbenceno. MS (ESI $^+$) m/z 301,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14B

2-Cloro-7-(metiltio)-3-o-tolilpirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

60 Se preparó el Ejemplo 14B (0,25 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 14A. MS (ESI $^+$) m/z 319,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14C

65

2-(2,2-Dimetoxietilamino)-7-(metiltio)-3-o-tolilpirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el Ejemplo 14C (0,3 g) como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 14B. MS (ESI⁺) m/z 388,4 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 14D

8-Metilsulfanil-4-o-tolil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

10 Se preparó el Ejemplo 14D (0,15 g) como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 14C. MS (ESI⁺) m/z 323,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 14E

15 8-Metanosulfinil-4-(2-metilfenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Se preparó el Ejemplo 14E (0,1g) como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 14D. MS (ESI⁺) m/z 340,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 14F

6-(2-Metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 Se preparó el Ejemplo 14G (0,1g) como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 14E. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,98 - 2,13 (m, 3 H) 2,79 - 3,05 (m, 5 H) 3,06 - 3,33 (m, 2 H) 3,83 (d, J=12,69 Hz, 2 H) 6,87 - 7,25 (m, 3 H) 7,21 - 7,53 (m, 5 H) 7,56 - 7,89 (m, 3 H) 8,87 - 9,23 (m, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 340,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

30 2-{{4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-[2-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 15A

35 7-(Metiltio)-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Se preparó el Ejemplo 15A (0,2 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno. MS (ESI⁺) m/z 355,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 15B

2-Cloro-7-(metiltio)-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

45 Se preparó el Ejemplo 15B (0,2 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 15A. MS (ESI⁺) m/z 372,56 (M+H)⁺.

Ejemplo 15C

2-(2,2-Dimetoxietilamino)-7-(metiltio)-3-(2-(trifluorometil)fenil)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

50 Se preparó el Ejemplo 15C (0,28 g) como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 15B. MS (ESI⁺) m/z 442,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 15D

55 8-Metilsulfanil-4-(2-trifluorometil-fenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Se preparó el Ejemplo 15D (0,1 g) como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 15C. MS (ESI⁺) m/z 378,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 15E

8-Metanosulfinil-4-(2-trifluorometil-fenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

65 Se preparó el Ejemplo 15E (0,05 g) como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 15D. MS (ESI⁺) m/z 393,99 (M+H)⁺.

Ejemplo 15F

2-{{4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-[2-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 Se preparó el Ejemplo 15F (0,02 g) como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 15E. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,17 (s, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,83 (d, J =11,87 Hz, 2 H) 6,97 - 7,16 (m, 3 H) 7,49 - 7,84 (m, 6 H) 7,85 - 8,02 (m, 2 H) 9,08 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 10,68 (s, 5 H). MS (ESI⁺) m/z 521,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 16

6-(2-Metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Ejemplo 16A

3-(2-Metoxifenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

20 Se preparó el Ejemplo 16A (0,22 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-isocianato-2-metoxibenceno. MS (ESI⁺) m/z 317,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

2-Cloro-3-(2-metoxifenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

25 Se preparó el Ejemplo 16B (0,23 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 16A. MS (ESI⁺) m/z 334,55 (M+H)⁺.

Ejemplo 16C

30 Se preparó el Ejemplo 16C (0,28 g) como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 16B. MS (ESI⁺) m/z 404,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 16D

35 4-(2-Metoxi-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Se preparó el Ejemplo 16D (0,1 g) como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 16C. MS (ESI⁺) m/z 341,2(M+H)⁺.

40 Ejemplo 16E

8-Metanosulfinil-4-(2-metoxi-fenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

45 Se preparó el Ejemplo 16E (0,05 g) como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 16D. MS (ESI⁺) m/z 356,03 (M+H)⁺.

Ejemplo 16F

50 6-(2-metoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 Se preparó el Ejemplo 16F (0,015g) como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 16E. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,80 - 3,04 (m, 5 H) 3,07 - 3,29 (m, 2 H) 3,54 (d, J =11,90 Hz, 2 H) 3,66 - 3,77 (m, 3 H) 3,83 (d, J =13,09 Hz, 2 H) 6,98 - 7,15 (m, 5 H) 7,23 (d, J =7,14 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J =7,93, 1,59 Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,72 (s, 3 H) 9,05 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 483,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

6-(2-Clorofenil)-2-{{2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Se preparó el Ejemplo 17 como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,98 (s, 3 H), 3,10 (t, J =12,51 Hz, 2 H), 3,23 - 3,35 (m, 2 H), 3,63 (d, J =11,60 Hz, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 5 H), 6,68 (s, 1 H), 6,77 (d, J =2,14 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,48 - 7,63 (m, 3 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,72 - 8,15 (m, 2 H), 9,07 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 517,3 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 18

6-(2-Clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 Una mixtura del Ejemplo 1E (60,0 mg, 0,167 mmol) y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina (48,7 mg, 0,300 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 1 hora. Despues de enfriar, el residuo se trató con dimetilsulfóxido/metanol (2 mL). El precipitado se filtró, se lavó con metanol y agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,77 - 1,99 (m, 2 H), 2,69 (t, J=6,26 Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,11 - 3,28 (m, 2 H), 6,92 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,50 - 7,65 (m, 3 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 9,09 (s, 1 H), 10,53 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 19

6-(2-Clorofenil)-2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Una mixtura del Ejemplo 1E (60,0 mg, 0,167 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,058 mL, 0,334 mmol), y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (49,3 mg, 0,300 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mixtura de reacción se trató con NaHCO₃/salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,57 (s, 2 H), 6,99 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,62 - 7,65 (m, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 20

7-[(6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il)amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

30 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,900 g, 2,501 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,994 g, 4,00 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se suspendió y se agitó en acetato de etilo. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La torta del filtro se agitó en NaHCO₃ acuoso saturado, se filtró, se lavó con agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de 80 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (6:4 to 5:5) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 2,77 (t, J=5,75 Hz, 2 H), 3,58 (t, J=5,75 Hz, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 7,07 (d, J=1,59 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,72 Hz, 1 H), 7,53 - 7,66 (m, 5 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,76 (d, J=1,59 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 544,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 21

6-(2-Clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 Una mixtura del Ejemplo 20 (0,357 g, 0,656 mmol) y ácido trifluoroacético (0,506 mL, 6,56 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,14 (t, J=6,35 Hz, 2 H), 3,54 (t, J=6,35 Hz, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 7,07 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,33 Hz, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 3 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,87 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 444,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 22

6-(2-Clorofenil)-2-[[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 Una mixtura del Ejemplo 1E (60,0 mg, 0,167 mmol) y 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (54,8 mg, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 95 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,96 (t, J=12,05 Hz, 2 H), 3,22 (d, J=11,29 Hz, 2 H), 3,53 (d, J=11,29 Hz, 2 H), 7,08 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 4 H), 7,72 (dd, J=7,48, 1,98 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 501,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 23

6-Alil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 23A

3-Alil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 5 Se preparó el Ejemplo 23A (0,25 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con isocianato de alilo. MS (ESI⁺) m/z 250,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 23B

- 10 3-Alil-2-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el Ejemplo 23B (0,3 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 23A. MS (ESI⁺) m/z 269,2 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 23C

Se preparó 3-alil-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona Ejemplo 23C (0,28 g) como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 23B. MS (ESI⁺) m/z 338,3 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 23D

4-Alil-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

- 25 Se preparó el Ejemplo 23D (0,05 g) como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 23C. MS (ESI⁺) m/z 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 23E

4-Alil-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

- 30 Se preparó el Ejemplo 23E (0,04 g) como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 23D. MS (ESI⁺) m/z 289,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 23F

- 35 6-Alil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-i)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 23F (0,02 g) como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 23E. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,92 (d, 5 H) 3,18 (d, J=10,51 Hz, 2 H) 3,64 - 3,96 (m, 2 H) 4,51 - 4,88 (m, 2 H) 4,99 - 5,37 (m, 2 H) 5,75 - 6,16 (m, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 3 H) 7,18 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,52 - 7,90 (m, 3 H) 8,87 - 9,17 (m, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 417,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

- 45 6-Ciclohexil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 24A

3-Ciclohexil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 50 Se preparó el Ejemplo 24A (0,22 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con isocianato de ciclohexilo. MS (ESI⁺) m/z 292,48 (M+H)⁺.

Ejemplo 24B

- 55 2-Cloro-3-ciclohexil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el Ejemplo 24B (0,21 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 24A. MS (ESI⁺) m/z 310,92 (M+H)⁺.

- 60 Ejemplo 24C

3-Ciclohexil-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el Ejemplo 24C (0,25 g) como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 24B. MS (ESI⁺) m/z 380,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 24D

Se preparó 4-ciclohexil-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona Ejemplo 24D (0,137 g) como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 24C. MS (ESI⁺) m/z 315,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 24E

10 Se preparó 4-ciclohexil-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona Ejemplo 24E (0,4 g) como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 24D. MS (ESI⁺) m/z 332,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 24F

15 6-Ciclohexil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el Ejemplo 24F (0,055 g) como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 24E. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 - 1,52 (m, 4 H) 1,66 (s, 4 H) 1,83 (s, 2 H) 2,54 - 2,71 (m, 2 H) 2,79 - 3,04 (m, 5 H) 3,05 - 3,32 (m, 2 H) 3,81 (d, J=13,09 Hz, 2 H) 4,80 - 5,07 (m, 1 H) 6,89 - 7,14 (m, 3 H) 7,19 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,51 - 7,84 (m, 3 H) 8,87 - 9,14 (m, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 459,03 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

25 6-(2-Clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 25A

30 3-(2-clorofenil)-7-(metiltio)-2-(2-oxopropilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 Una mixtura de 1-aminopropan-2-ona (0,031 g, 0,425 mmol) y Ejemplo 1B (0,120 g, 0,354 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se calentó a 80 °C durante 40 minutos. La mixtura se concentró, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 25B

40 4-(2-Clorofenil)-1-metil-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

40 Se trató el Ejemplo 25A (0,115 g) en acetonitrilo (1,5 mL) con HCl concentrado (0,03 mL) y la mixtura se calentó en un MW Biotage a 160 °C durante 40 minutos. Se evaporó el disolvente. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 25C

45 4-(2-Clorofenil)-8-metanosulfinil-1-metil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

50 Una mixtura de ácido meta-cloroperoxibenzoico (0,021 g, 0,092 mmol) y Ejemplo 25B (0,030 g, 0,084 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y Na₂S₂O₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 25D

55 6-(2-Clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Una mixtura del Ejemplo 25C (24,5 mg, 0,066 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (27,6 mg, 0,144 mmol) se calentó en un vial a 90 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,06 (t, J=12,82 Hz, 2 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 3,62 (d, J=11,90 Hz, 2 H), 3,85 (d, J=12,82 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,07 (d, J=8,54 Hz, 2 H), 7,49 - 7,62 (m, 5 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 9,11 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 501,3 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 26

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona

5 Ejemplo 26A

4-(2-Clorofenil)-8-metilsulfanil-4H-2,3,4,7,9,9b-hexaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

10 Una mixtura del Ejemplo 1B (0,150 g, 0,442 mmol) y formohidrazida (0,066 g, 1,11 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se calentó a 150 °C durante 15 minutos en un reactor microondas Biotage. El sólido se filtró. El filtrado se concentró, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (3:7 to 2:8) para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 26B

4-(2-Clorofenil)-8-metanosulfinil-4H-2,3,4,7,9,9b-hexaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 26A.

Ejemplo 26C

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona

25 Una mixtura del Ejemplo 26B (10,0 mg, 0,028 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (11,7 mg, 0,061 mmol) se calentó en un vial a 90 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,99 (s, 3 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,24 - 3,38 (m, 2 H), 3,50 - 3,71 (m, 2 H), 3,78 - 3,98 (m, 2 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 7,50 - 7,63 (m, 3 H), 7,63 - 7,81 (m, 3 H), 9,10 - 9,22 (m, 2 H). MS (ESI⁺) m/z 488,3 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 27

6-(2-Clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona

35 Ejemplo 27A

4-(2-Clorofenil)-1-metil-8-metilsulfanil-4H-2,3,4,7,9,9b-hexaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

40 Una mixtura del Ejemplo 1B (0,150 g, 0,442 mmol) y acetohidrazida (0,072 g, 0,973 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 150 °C durante 15 minutos en un reactor microondas Biotage. El sólido se filtró. El filtrado se concentró, se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (3:7 to 2:8) para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 27B

4-(2-Clorofenil)-8-metanosulfinil-1-metil-4H-2,3,4,7,9,9b-hexaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 27A.

Ejemplo 27C

6-(2-Clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona

55 Una mixtura del Ejemplo 27B (44,7 mg, 0,119 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (50,2 mg, 0,262 mmol) se calentó en un vial a 90 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,80 (s, 2 H), 2,98 (s, 4 H), 3,06 (t, J=12,66 Hz, 2 H), 3,25 - 3,34 (m, 2 H), 3,62 (d, J=10,68 Hz, 2 H), 3,86 (d, J=1,90 Hz, 2 H), 6,91 - 7,16 (m, 2 H), 7,46 - 7,65 (m, 5 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 9,12 (s, 1 H). MS (APCI⁺) m/z 502,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 28

4-(2-Clorofenil)-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirimido[5,4-e]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

65 Ejemplo 28A

4-(2-Clorofenil)-8-metilsulfanil-4H-1,2,3,4,7,9,9b-heptaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Una mixtura del Ejemplo 1B (0,175 g, 0,516 mmol) y azida de sodio (0,037 g, 0,568 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (95:5 to 90:10) para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 28B

4-(2-Clorofenil)-8-metanosulfinil-4H-1,2,3,4,7,9,9b-heptaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 28A.

15 Ejemplo 28C

4-(2-clorofenil)-8-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirimido[5,4-e]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona

20 Una mixtura del Ejemplo 28B (65,4 mg, 0,181 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (76 mg, 0,398 mmol) se calentó en un vial a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar, el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado/salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC como se describe en el Ejemplo 1F para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,87 (s, 3 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 2 H), 3,54 (d, J=12,29 Hz, 2 H), 3,75 - 3,94 (m, 2 H), 6,92 - 7,23 (m, 2 H), 7,51 - 7,72 (m, 4 H), 7,76 - 7,89 (m, 2 H), 9,58 (s, 1 H), 10,95 - 11,10 (m, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 489,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

30 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil} amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,07 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,38 - 3,23 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 3H), 3,89 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 3H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,76 - 7,63 (m, 3H), 7,80-7,72 (m, 1H), 9,10 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 515,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

40 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(ciclohexilmethyl)piperazin-1-il]fenil} amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(4-(ciclohexilmethyl)piperazin-1-il)anilina. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1,17 - 1,01 (m, 2H), 1,48 - 1,19 (m, 3H), 2,00 - 1,67 (m, 6H), 3,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 3,67 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 7,10-7,05 (m, 3H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,90 - 7,63 (m, 4H), 9,10 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 569,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

50 3-{{4-[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil}piperazin-1-il]metil}benzonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-((4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,58 - 3,26 (m, 8H), 4,49 (s, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,79 - 7,65 (m, 4H), 7,93 - 7,85 (m, 3H), 7,96 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 588,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

60 2-{{3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,00 (s, 3H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,83 - 7,64 (m, 3H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 521,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

6-(2-Clorofenil)-2-({3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,15 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 3,71 - 3,53 (m, 5H), 7,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 4H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,75 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 533,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 34

6-(2-Clorofenil)-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Una solución del Ejemplo 21 (0,120 g, 0,179 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató con trietilamina (0,124 mL, 0,893 mmol) y CH_3I (0,034 mL, 0,536 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa realizada en una columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 μm de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de 15% a 100% metanol: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 48 minutos a un caudal de 15 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,09 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 458,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35

6-(2-Clorofenil)-2-({4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,00 (s, 6H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 4,38 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,82 - 7,65 (m, 4H), 9,11 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 476,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 36

35 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(2-morfolinoetoxi)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,38-3,26 (m, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 4H), 3,91-3,78 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 3H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,90 - 7,66 (m, 4H), 9,10 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 518,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 37

45 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,30-2,14 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,51 - 3,25 (m, 3H), 3,68-3,54 (m, 3H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 4H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 9,12 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 515,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 38

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 9,20 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 486,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 39

60 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 39A

65

7-(Metiltio)-3-fenilpirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título (0,22 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con isocianatobenceno. MS (ESI⁺) m/z 287,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 39B

2-Cloro-7-(metiltio)-3-fenilpirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

10 El compuesto del título (0,20 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 39A. MS (ESI⁺) m/z 304,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 39C

15 2-(2,2-Dimetoxietilamino)-7-(metiltio)-3-fenilpirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona. El compuesto del título (0,23 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 39B. MS (ESI⁺) m/z 374,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 39D

20

8-Metilsulfanil-4-fenil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,17g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 39C. MS (ESI⁺) m/z 309,9 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 39E

30 8-Metanosulfinil-4-fenil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona. El compuesto del título (0,17g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 39D. MS (ESI⁺) m/z 325,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 39F

35

2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título (0,075g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 39E. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 \AA AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,82 - 3,04 (m, 5 H) 3,06 - 3,30 (m, 2 H) 3,54 (d, J=11,87 Hz, 4 H) 7,01 - 7,14 (m, 3 H) 7,38 - 7,62 (m, 6 H) 7,74 (s, 2 H) 9,06 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 453,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

45

6-(2-Cloro-4-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 40A

50

3-(2-cloro-4-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-dione7

El compuesto del título (0,54 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 2-cloro-1-isocianato-4-metilbenceno. MS (ESI⁺) m/z 335,1 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 40B

60 2-Cloro-3-(2-cloro-4-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona. El compuesto del título (0,30 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 40A. MS (ESI⁺) m/z 353,0 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 40C

3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (0,35 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 40B. MS (ESI⁺) m/z 422,13 (M+H)⁺.

Ejemplo 40D

5 4-(2-Cloro-4-metil-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,29 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 40C. MS (ESI⁺) m/z 358,12 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 40E

4-(2-Cloro-4-metil-fenil)-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

15 El compuesto del título (0,29 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 40D. MS (ESI⁺) m/z 373,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40F

20 6-(2-Cloro-4-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,2 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 40E. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 \AA AXIA (30mm \times 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3 H) 2,80 - 3,06 (m, 5 H) 3,08 - 3,31 (m, 2 H) 3,54 (d, *J*=11,87 Hz, 2 H) 3,69 - 3,93 (m, 2 H) 6,99 - 7,15 (m, 3 H) 7,34 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 3 H) 9,08 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 501,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 41

4-{{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclohexilbenzamida

Ejemplo 41A

35 Ácido 4-[4-(2-Clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopent a[a]naftalen-8-ilamino]-benzoico

Una mixtura del Ejemplo 1E (200,0 mg, 0,556 mmol), 4-aminobenzoato de terc-butilo (129 mg, 0,667 mmol), y HCl concentrado (0,08 mL, 2,63 mmol) se calentó a 160°C durante 30 minutos en un reactor microondas Biotage. El disolvente se decantó. El residuo restante se trató con agua, se trató por ultrasonidos, se filtró, se lavó con agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl.

Ejemplo 41B

45 4-{{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-ciclohexilbenzamida

Una mixtura del Ejemplo 41A (60,0 mg, 0,128 mmol), hidrocloruro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (36,8 mg, 0,192 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (29,4 mg, 0,192 mmol), trietilamina (0,071 mL, 0,511 mmol), y ciclohexilamina (0,022 mL, 0,192 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se agitó durante 24 horas. Se añadió agua a la solución de reacción. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,09 (m, 2H), 1,43 - 1,23 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 4H), 3,84-3,74 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 3H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,99 - 7,84 (m, 5H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 514,2 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 42

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 41A (60,0 mg, 0,128 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxytripirrolidinofosfonio (100 mg, 0,192 mmol), trietilamina (0,071 mL, 0,511 mmol), y 1-metilpiperazina (0,021 mL, 0,192 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó durante 5 horas. La mixtura de reacción se diluyó con 20% salmuera y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20%, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,96

(s, 3H), 3,60 - 3,14 (m, 6H), 4,56 - 4,31 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 5H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 515,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

5 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 43A

10 8-(4-Bromo-fenilamino)-4-(2-cloro-fenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (250,0 mg, 0,695 mmol) y 4-bromoanilina (191 mg, 1,112 mmol) se calentó a 90 °C durante 1 hora. Mientras estaba caliente, el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado solution y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo/hexano, y se secaron al horno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 43B

20 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

éUna mixtura del Ejemplo 43A (45,0 mg, 0,096 mmol), ácido 1-boc-pirazol-4-borónico pinacol-éster (31,1 mg, 0,106 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (3,38 mg, 4,81 µmol), y 1M carbonato de sodio (0,077 mL, 0,077 mmol) en dimetoxietano/etanol/agua (7:2:3, 1,2 mL) se calentó a 150 °C durante 15 minutos en un reactor microondas 25 Biotage. Se evaporaron los disolventes, y el residuo se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,54 (m, 7H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 8,05 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 10,80 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 455,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 44

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(2-(dietilamino)etoxi)anilina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,44 - 1,29 (m, 6H), 3,45 - 3,33 (m, 4H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 4,38 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,89 - 7,66 (m, 4H), 9,10 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 504,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

40 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(piridin-3-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 43B, sustituyendo ácido 1-boc-pirazol-4-borónico pinacol-éster con ácido piridin-3-ilborónico. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 3H), 8,16 - 8,06 (m, 3H), 8,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,93 - 8,87 (m, 1H), 9,19 (bs, 1H), 9,22 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

50 4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 41B, sustituyendo ciclohexilamina con trans-4-aminociclohexanol-HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (dq, J = 23,1, 10,3 Hz, 4H), 1,84 (t, J = 13,1 Hz, 4H), 3,17 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 7,09 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,92 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 530,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

60 4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-etylbenzamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 41B, sustituyendo ciclohexilamina con etanamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 4H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 4H), 8,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,97 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 460,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

6-(2-Clorofenil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonilfenilaminoimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 42, sustituyendo 1-metilpiperazina con piperidin-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,63-1,44 (m, 2H), 2,02-1,81 (m, 2H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 3H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 516,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49

4-[(6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il)amino]-N-(piridin-4-il)benzamida

Una mixtura del Ejemplo 41A (60,0 mg, 0,128 mmol), piridin-4-amina (18,05 mg, 0,192 mmol), trietilamina (0,071 mL, 0,511 mmol), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (72,9 mg, 0,192 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó durante 3,5 horas. Se añadió agua a la mixtura. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua, y se purificaron por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 4H), 8,41 - 8,34 (m, 2H), 8,67 - 8,61 (m, 2H), 9,21 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 509,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50

6-(2-Clorofenil)-2-(4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-fluorofenilaminoimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(3-(dietilamino)propoxi)-3-fluoroanilina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 4H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,83 - 7,66 (m, 3H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 536,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 51

6-(2-Clorofenil)-2-(3-fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenilaminoimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-fluoro-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,90 (s, 3H), 3,23 - 3,16 (m, 6H), 3,44-3,35 (m, 4H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 7,84 - 7,66 (m, 3H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 549,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 52

6-(2-Clorofenil)-2-[(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 21 (0,050 g, 0,074 mmol), trietilamina (0,070 mL) y 1-bromo-2-metoxietano (40 μ L) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se agitó a 65 °C overnight. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,27 - 3,08 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,95 - 3,77 (m, 4H), 4,71-4,44 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 502,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 53

6-(2-Clorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,48 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,58-3,34 (m, 4), 4,61 - 4,40 (m, 4H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 486,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 54

6-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 54A

5 3-(3-metoxi-2-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Se preparó el Ejemplo 54A (0,48 g) como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-isocianato-3-metoxi-2-metilbenceno. MS (ESI⁺) m/z 331,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 54B

2-Cloro-3-(3-metoxi-2-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

15 El compuesto del título (0,5 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 54A. MS (ESI⁺) m/z 349,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 54C

2-(2,2-Dimetoxietilamino)-3-(3-metoxi-2-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

20 El compuesto del título (0,59 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 54B. MS (ESI⁺) m/z 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 54D

25 4-(3-Metoxi-2-metil-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,47 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 54C. MS (ESI⁺) m/z 354,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 54E

8-Metanosulfinil-4-(3-metoxi-2-metil-fenil)-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza -ciclopenta[a]naftalen-5-ona

35 El compuesto del título (0,14 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 54D. MS (ESI⁺) m/z 370,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 54F

40 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con anilina y sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 54E. MS (ESI⁺) m/z 399,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 54G

45 6-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

A un a suspensión del Ejemplo 54F (70 mg, 0,176 mmol) en 2 mL de diclorometano se añadió trifluoruro de boro-sulfuro de dimetilo (0,129 mL, 1,230 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche, se extinguío con metanol, y se concentró. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente de 35-100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 - 1,97 (m, 3 H) 6,78 (d, J=6,74 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 7,05 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,42 (t, J=7,93 Hz, 2 H) 7,71 - 7,98 (m, 3 H) 9,11 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 385,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

55 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 55A

60 3-(2,6-Diclorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título (10 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno. MS (ESI⁺) m/z 355,19 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 55B

2-Cloro-3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (5,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 55A. MS (ESI⁺) m/z 372,54 (M+H)⁺.

Ejemplo 55C

3-(2,6-Diclorofenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (6,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 55B. MS (ESI⁺) m/z 442,19, (M+H)⁺.

Ejemplo 55D

4-(2,6-Dicloro-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (4,6 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 55C. MS (ESI⁺) m/z 378,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55E

4-(2,6-Dicloro-fenil)-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,5 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 55D. MS (ESI⁺) m/z 370,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,06 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 55E. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 \AA AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 - 3,05 (m, 5 H) 3,19 (d, J =11,53 Hz, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 4 H) 6,88 - 7,29 (m, 3 H) 7,42 - 7,99 (m, 6 H) 9,12 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 521,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

2-[(4-Aminofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 56A

Terc-butiléster de ácido {4-[4-(2-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilamino]-fenil}-carbámico

Una mezcla del Ejemplo 1E (330,0 mg, 0,917 mmol) y 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (306 mg, 1,468 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 100 °C durante 1 hora. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:5 a 4:6) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 56B

2-[(4-Aminofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 56A (0,260 g, 0,516 mmol) y ácido trifluoroacético (0,397 mL, 5,16 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se trató con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por filtración y secado para dar una forma de base libre del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,96 (s, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 3H), 9,16 (s, 1H), 10,73 - 10,68 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/z 404,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

N-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)acetamida

5 Una mixtura del Ejemplo 56B (35,0 mg, 0,087 mmol), ácido acético (7,44 μ L, 0,130 mmol), trietilamina (0,048 mL, 0,347 mmol), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (49,4 mg, 0,130 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) se agitó durante 4 horas. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,13 (s, 3H), 7,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 5H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 446,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58

15 N-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)ciclopentano-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido acético con ácido ciclopentanocarboxílico. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,91 - 1,50 (m, 8H), 2,82-2,74 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,53 (m, 9H), 9,10 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,73 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 500,2 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 59

N-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido acético con ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 - 1,26 (m, 1H), 1,78 - 1,55 (m, 3H), 2,15 - 1,78 (m, 4H), 2,48 - 2,24 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 0,5H), 4,00-3,94 (m, 0,5H), 7,12 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 5H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 530,2 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 60

N-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido acético con ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico. 1 H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,32 - 1,95 (m, 4H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 3H), 3,07 (td, J = 13,0, 3,1 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 5H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 529,1 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 61

N-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piridina-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido acético con ácido isonicotínico. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,98 - 7,69 (m, 7H), 8,87 - 8,81 (m, 2H), 9,14 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 10,82 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 509,2 (M+H) $^+$.

50 Ejemplo 62

55 6-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 62A

55 3-(2,6-Dimetilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título (0,21 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1,3-dimetil-2-isocianatobenceno. MS (ESI $^+$) m/z 315,14 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 62B

2-Cloro-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (0,41 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 62A. MS (ESI⁺) m/z 333,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 62C

5 2-(2,2-Dimetoxietilamino)-3-(2,6-dimetilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (6,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 62B. MS (ESI⁺) m/z 401,71, (M+H)⁺.

10 Ejemplo 62D

4-(2,6-Dimetil-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

15 El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 62C. MS (ESI⁺) m/z 337,6(M+H)⁺.

Ejemplo 62E

20 4-(2,6-Dimetil-fenil)-8-metilsulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

25 El compuesto del título (0,17 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 62D. MS (ESI⁺) m/z 354,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 62F

30 6-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina y sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 62E. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100A AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1% ácido trifluoroacético en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78-1,48 (m, 4 H) 1,86-2,12(m,6H)2,96(d,J=4,36Hz,3H)3,14-3,36(m, 1H) 3,45-3,69 (m, 1 H) 4,41 - 4,87 (m, 2 H) 6,95 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 7,57 - 7,88 (m, 3 H) 9,14 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

40 2-({4-[4-(3-clorobencil)piperazin-1-il]fenil}amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-il)anilina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,60-3,10 (m, 8H), 4,42 (s, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 3H), 7,61 - 7,46 (m, 7H), 7,87 - 7,62 (m, 4H), 9,07 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 597,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

50 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3,22-3,09 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 5H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,77 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,90 - 7,65 (m, 4H), 9,08 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 531,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

6-(2-Clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 3,37 - 3,23 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,90-7,77 (m, 1H), 9,11 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 517,1 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 66

6-(2-Clorofenil)-2-(3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metoxianilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 5H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,66 - 7,40 (m, 4H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,41 bs, 1H), 10,72 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 545,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 67

6-(2-Clorofenil)-2-(3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metoxi-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,91 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 10H), 3,91 (s, 3H), 4,28 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 7,39 - 7,25 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 1H), 9,13 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 561,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 68

6-(3-hidroxifenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 Ejemplo 68A

3-(3-(aliloxi)fenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

30 El compuesto del título (0,21 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-(aliloxi)-3-isocianatobenceno. MS (ESI⁺) m/z 341, (M-H)⁺.

Ejemplo 68B

3-(3-(aliloxi)fenil)-2-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 68A. MS (ESI⁺) m/z 361,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 68C

40 3-(3-(aliloxi)fenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (0,12 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 68B. MS (ESI⁺) m/z 429,1, (M+H)⁺.

45 Ejemplo 68D

4-(3-Aliloxi-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

50 El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 68C. MS (ESI⁺) m/z 366,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 68E

55 4-(3-Aliloxi-fenil)-8-metilsulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 68D. MS (ESI⁺) m/z 382,1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 68F

El compuesto del título (0,042 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con anilina y Ejemplo 1E con Ejemplo 68E. MS (ESI⁺) m/z 411,1 (M+H)⁺

Ejemplo 68G

65

6-(3-hidroxifenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,03 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 54G, sustituyendo el Ejemplo 54F con Ejemplo 68F. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,17 (s, 1 H) 6,77 - 6,96 (m, 3 H) 7,04 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 - 7,48 (m, 3 H) 7,86 (d, J =8,33 Hz, 3 H) 9,12 (s, 1 H) 10,71 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 371,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 69

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-metilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (132,0 mg, 0,367 mmol) y p-toluidina (86 mg, 0,807 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar, el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se purificaron en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (8:2 a 7:3) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 1H), 9,24 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 403,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 70

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,048 g, 0,133 mmol) y 2-(4-aminofenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,059 g, 0,213 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 120 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con saturado NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,103 mL, 1,334 mmol). La mixtura se agitó a 35 °C durante 5 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,89 - 1,72 (m, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 5H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 3H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 472,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 71

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,048 g, 0,133 mmol) y 2-(4-aminofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,056 g, 0,213 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 130 °C durante 30 minutos. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,103 mL, 1,334 mmol). La mixtura se agitó a 35 °C durante una noche, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,36 - 2,19 (m, 3H), 2,57 - 2,47 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 5H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 72

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,048 g, 0,133 mmol) y 3-(4-aminofenil)pirimidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,056 g, 0,213 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90°C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,103 mL, 1,334 mmol). La mixtura se agitó a 35°C durante 5 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,24 - 2,05 (m, 1H), 2,49 (dtd, J = 10,2, 7,1, 3,1 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 24,8, 13,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 11,4, 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 73

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,02 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina y Ejemplo 1E con Ejemplo 55E.

El material bruto se trituró con 1:1 DMSO/metanol, se filtró y se secó a alto vacío. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,76 - 1,01 (m, 4 H) 2,27 - 2,38 (m, 3 H) 2,46 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 6,77 (d, J =8,33 Hz, 1 H) 7,11 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,56 - 7,69 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 3 H) 9,14 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 518,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 74

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título (0,04 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina y Ejemplo 1E con Ejemplo 55E. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA (30mm \times 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00 - 2,22 (m, 2 H) 2,21 - 2,42 (m, 5 H) 2,91 (d, J =4,76 Hz, 3 H) 3,10 (t, J =6,54 Hz, 2 H) 3,21 - 3,36 (m, 4 H) 6,97 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,99 (m, 6 H) 9,14 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 549,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 75

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y 4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,092 g, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 130 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (9:1 a 7:3) para dar el compuesto intermedio deseado. El compuesto intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,128 mL, 1,668 mmol). La mixtura se agitó a 40 °C durante 4 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,25 - 3,11 (m, 4H), 3,47 - 3,33 (m, 4H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,42 (m, 4H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,37 (bs, 1H), 9,21 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 541,1 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 76

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil} amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

40 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y (S)- 2-((4-aminofenoxy)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,078 g, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH₂Cl₂/acetato de etilo (7:3 a 6:4) para dar el compuesto intermedio deseado. El compuesto intermedio se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,128 mL, 1,668 mmol). La mixtura se agitó a 35 °C durante 5 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,99-1,89 (m, 1H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 3,340-3,34 (m, 2H), 4,18 - 3,96 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 10,5, 3,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 3H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,87 - 7,64 (m, 4H), 9,12 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 488,1 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 77

6-(2-Clorofenil)-2-{{2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2-metil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,31 - 2,12 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 4H), 4,13 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 1H), 7,46 - 7,23 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3,5H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,95-7,87(m, 0,5H), 9,15 - 8,95 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/z 559,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 78

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(morpholin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y 4-(morpholinometil)anilina (0,051 g, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 90 °C durante 1 hora. El material bruto se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo

5 1F). La sal de TFA se trató con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (5:95 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2,56 - 2,39 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 488,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y 4-((1H-imidazol-1-il)metil)anilina (0,046 g, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 100 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (5:95 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5,23 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 4H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 468,8 (M+H) $^+$.

Ejemplo 80

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(1H-imidazol-1-il)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 3H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,46 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 455,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 81

30 6-(2-Clorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,074 g, 0,267 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 100 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:8 a 1:9) para dar el compuesto intermedio deseado. El compuesto intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,128 mL, 1,668 mmol). La mixtura de reacción se agitó a 40 °C durante 2,5 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3,41-3,38 (m, 4H), 3,90 - 3,83 (m, 4H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 8,75 - 8,58 (m, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 474,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 82

45 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,53 - 3,42 (m, 4H), 4,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 2H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 545,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 83

55 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,060 g, 0,167 mmol) y 3-(3-(piperidin-1-il)propoxi)anilina (0,047 g), y HCl concentrado (3 gotas) en acetonitrilo se calentó a 170 °C durante 20 minutos en un reactor microondas Biotage. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 1,91 - 1,45 (m, 4H), 1,98 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,27 (td, J = 11,3, 5,7 Hz, 2H), 2,98 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 4,24 - 4,04 (m, 2H), 6,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,65 - 7,40 (m, 4H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 530,2 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 84

6-(2,6-Diclorofenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título (0,025g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con anilina y Ejemplo 1E con Ejemplo 55E. La cromatografía se realizó con una Analogix 280 con una columna SF 12-24, utilizando un gradiente de 15% a 75% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,43 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H) 7,86 (s, 3 H) 9,17 (s, 1 H) 10,69 - 10,97 (m, J=8,14 Hz, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 423,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 85

6-(2-Clorofenil)-2-({3-metoxi-4-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 81, sustituyendo 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo con 2-(4-amino-2-metoxifenoxy)etil(isopropil)carbamato de terc-butilo. La fase móvil para la columna flash era CH₂Cl₂/acetato de etilo (8:2 a 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 4H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,80 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 520,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 86

6-(2-Clorofenil)-2-({3-cloro-4-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 81, sustituyendo 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo con 2-(4-amino-2-clorofenoxy)etil(isopropil)carbamato de terc-butilo. La fase móvil para la columna flash era CH₂Cl₂/acetato de etilo (8:2 a 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 3,65 - 3,50 (m, 3H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,79 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 524,1 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 87

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(hidroximetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con (4-aminofenil)metanol. La temperatura de reacción se ajustó a 120 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,50 (s, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,81 (bs, 2H), 9,13 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 419,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 88

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-il)metil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-((1H-pirazol-1-il)metil)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5,33 (s, 2H), 6,28 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 4H), 9,13 (s, 1H), 10,79 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 469,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

50 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(1H-pirazol-1-il)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 2H), 8,04 - 7,86 (m, 5H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,91 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 455,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

60 6-(2-Clorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

65 Una mezcla del Ejemplo 1E (0,500 g, 1,390 mmol) y 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (0,610 g, 2,224 mmol) se calentó en un vial provisto de tapón a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO

Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:6 a 3:7) para dar el compuesto intermedio deseado. El compuesto intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (6 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0,857 mL, 11,12 mmol). La mixtura de reacción se agitó a 35 °C durante 2 horas, se concentró, y se purificó por HPLC (véase el protocolo en Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 - 1,12 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,87 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 470,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 91

10 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una solución del Ejemplo 90 (0,100 g, 0,143 mmol), ácido acético (0,012 mL, 0,215 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (0,112 g, 0,215 mmol), y trietilamina (0,100 mL, 0,716 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La suspensión se filtró y se concentró. El residuo se trató con DMSO/metanol (1:1) con varias gotas de ácido trifluoroacético. La suspensión se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado, se filtró, se lavó con agua, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 - 0,91 (m, 4H), 2,12 (s, 1,7H), 2,20 (s, 1,3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 4,89 - 4,79 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 7,14 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,57 (m, 7H), 9,18 (s, 1H), 10,79 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 512,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 92

25 6-(2-Clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-amina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,27 - 2,17 (m, 2H), 3,08 - 2,78 (m, 2H), 3,24, (s, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 458,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 93

35 6-(2-Clorofenil)-2-({1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 1-(2-(dimetilamino)ethyl)indolin-5-amina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,98 (s, 6H), 3,12-3,02 (m, 2H), 3,55 - 3,37 (m, 6H), 6,78-6,72 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 5H), 7,88-7,66 (m, 2H), 9,08 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 501,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 94

45 6-(2-Clorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con N^2,N^2 -dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,95 (s, 6H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 3,61 - 3,39 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 472,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 95

55 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 95A

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-cloro-3-fluoro-2-isocianatobenceno (tiempo de reacción, 2 horas).

Ejemplo 95B

65 2-Cloro-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 95A (0,960 g, 2,83 mmol) en POCl_3 (3,5 mL, 37,5 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (3,5 mL, 20,04 mmol) se calentó a 90 °C durante 1,5 horas. Después de concentrar la mixtura de reacción, el residuo se trató con hielo y solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre 5 MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó en una columna de sílice 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash y eluyendo con hexano/acetato de etilo (7:3 a 6:4) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 95C

10 4-(2-Cloro-6-fluorofenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 1C y 1D, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 95B en el Ejemplo 1C. El compuesto del título se purificó por trituración utilizando acetato de etilo en vez de 15 por una columna flash en el segundo paso.

Ejemplo 95D

4-(2-Cloro-6-fluorofenil)-8-metanosulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 95C.

Ejemplo 95E

25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 95D (0,060 g, 0,159 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,049 g, 0,254 mmol) se mezcló y se calentó a 100 °C durante 0,5 horas. El material bruto se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 7,17 - 6,95 (m, 3H), 7,38 (dd, J = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,57 (m, 4H), 9,08 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 505,2 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 96

35 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 95E, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,30 - 2,09 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,48-3,17 (m, 6H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 4H), 7,90 - 7,76 (m, 1H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 533,2 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 97

45 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 95E, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 4,64-4,37 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,68 - 7,50 (m, 3H), 7,75 (s, 2H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 504,2 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 98

55 6-(2,6-Difluorofenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 98A

60 3-(2,6-Difluorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título (0,3 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1,3-difluoroisocianatobenceno. MS (ESI $^+$) m/z 323,1 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 98B

2-Cloro-3-(2,6-difluorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el Ejemplo 98B (0,31 g) como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 98A. MS (ESI⁺) m/z 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 98C

3-(2,6-Difluorofenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (0,3 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 98B. MS (ESI⁺) m/z 409,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 98D

4-(2,6-Difluoro-fenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,47g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 98C. MS (ESI⁺) m/z 346,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 98E

4-(2,6-Difluoro-fenil)-8-metilsulfinil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

El compuesto del título (0,1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con Ejemplo 98D. MS (ESI⁺) m/z 361,68 (M+H)⁺.

Ejemplo 98F

6-(2,6-Difluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,015 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 1E con Ejemplo 98E. El material bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 \AA AXIA (30mm \times 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,80 - 3,04 (m, 5 H) 3,07 - 3,29 (m, 2 H) 3,83 (d, J=13,09 Hz, 4 H) 7,12 (d, J=1,59 Hz, 3 H) 7,40 (t, J=8,33 Hz, 2 H) 7,56 - 7,83 (m, 4 H) 9,09 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 489,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

6-(2-Clorofenil)-2-{{[2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,13 (m, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 5H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 488,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

6-(2-Clorofenil)-2-{{[3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 100A

(2-(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)-5-nitrofenil)metanol

Una mixtura de (2-fluoro-5-nitrofenil)metanol (4,500 g, 26,3 mmol), diisopropiletilamina (6,89 mL, 39,4 mmol), y 1-metil-1,4-diazepano (4,25 mL, 34,2 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se calentó a reflugio durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El compuesto del título se cristalizó a partir de las capas orgánicas.

65

Ejemplo 100B

(5-Amino-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)metanol

- 5 Se añadió etanol (30 mL) a Pd/C (0,040 g, 0,038 mmol) en un matraz purgado con N₂. Se añadió Ejemplo 100A (0,400 g, 1,508 mmol) a la mixtura anterior. La reacción se agitó bajo H₂ utilizando un matraz durante 6 horas. La mixtura de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 100C

- 10 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con Ejemplo 100B. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,35 - 2,17 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,50-3,23 (m, 6H), 3,64-3,54 (m, 2H), 4,80 (bs, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 8,16 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 531,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 101

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)anilina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,39-2,07 (m, 4H), 3,18 - 2,89 (m, 3H), 3,59 - 3,36 (m, 4H), 3,86 - 3,69 (m, 1H), 4,18-3,89 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,64 - 7,48 (m, 3H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,95 - 7,77 (m, 1H), 9,09 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 513,3 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 102

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-hidroxi-3-metilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 4-amino-2-metilfenol. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,24 (s, 3H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 4H), 7,79 - 7,65 (m, 1H), 9,09 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 419,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 103

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-metilfenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

- 45 Una mezcla del Ejemplo 102 (0,050 g, 0,119 mmol), PPh₃ sobre soporte de polímero (3 mmol/g, 0,213 g), azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,147 g), y 3-(dietilamino)propan-1-ol (0,096 mL) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El concentrado se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,40 - 1,34 (m, 6H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 5H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 5H), 7,88 - 7,62 (m, 2H), 9,11 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 532,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 104

6-(2-Clorofenil)-2-{{3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

- 55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 81, sustituyendo 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-amino-2-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,39 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 4H), 3,46 - 3,36 (m, 4H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,92 - 7,64 (m, 3H), 9,12 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 487,2 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 105

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

65 Ejemplo 105A

1-(2-Metil-4-nitrofenil)-1,4-diazepano

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 100A, sustituyendo (2-fluoro-5-nitrofenil)metanol y 1-metil-1,4-diazepano con 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno y 1,4-diazepano (0,7 equivalentes más), respectivamente.

Ejemplo 105B

10 4-(1,4-Diazepan-1-il)-3-metilanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 100B, sustituyendo el Ejemplo 100A con Ejemplo 105B.

15 Ejemplo 105C

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

20 Una mixtura del Ejemplo 1E (0,075 g, 0,208 mmol), Ejemplo 105B (0,051 g, 0,250 mmol), y 4 gotas of ácido trifluoroacético en acetonitrilo (4,5 mL) se calentó a 70 °C durante una noche. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 - 1,99 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 8,78 (bs, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,72 - 10,54 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/z 501,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 106

6-(2-Clorofenil)-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 105C, sustituyendo el Ejemplo 105B con 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-amina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,09 - 2,01 (m, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 458,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 107

6-(2-Clorofenil)-2-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-amina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,29-2,98 (m, 6H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,75 - 7,52 (m, 7H), 7,79 (s, 1H), 9,96 (bs, 1H), 10,77 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 472,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 108

6-(2-Clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,77 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,83 - 3,51 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 3H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 3H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 486,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 109

6-(2,6-Diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Ejemplo 109A

65 7'-[[6-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo

5 Se añadieron al Ejemplo 55D (1225 mg, 3,24 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (871 mg, 3,89 mmol) 15 mL of diclorometano. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (1066 mg, 3,89 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 25 minutos, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía se realizó con un Analogix280 con una columna SF 25-80 a un gradiente 10% a 60% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 604,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 109B

15 6-(2,6-Diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

20 20 A una solución del Ejemplo 109A (0,12 g, 0,2 mmol) en 3 mL diclorometano se añadió un exceso de TFA. La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mixtura se concentró y el material bruto se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 - 1,27 (m, 4 H) 3,18 - 3,38 (m, 2 H) 4,34 - 4,58 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,39 - 8,01 (m, 6 H) 8,91 - 9,45 (m, 3 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 504,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 110

25 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[[3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 Ejemplo 110A

30 4-(4-[[6-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]-2-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

35 35 El compuesto del título (0,198 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, con la adición de diisopropiletilamina (0,103 g, 0,793 mmol) y sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-amino-2-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI⁺) m/z 621,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 110B

35 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[[3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

40 40 El compuesto del título (0,015 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 110A. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,21 2,39 (m, 3 H) 2,96 -3,11 (m, J=4,76 Hz, 4H) 3,19-3,35 (m, 4H) 7,05 - 7,22 (m, 2 H) 7,53 - 7,70 (m, 2 H) 7,70-7,86 (m, 4 H) 8,71 (s, 2 H) 9,14 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 521,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 111

45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 111A

50 7-[[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

55 55 El compuesto del título (0,11 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, con la adición de diisopropiletilamina (0,103 g, 0,793 mmol) y sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente de 10% a 60% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI⁺) m/z 578,3 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 111B

60 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[[3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 65 El compuesto del título (0,015 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 111A. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,90 - 3,08 (m, 2 H) 3,32 - 3,52 (m, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 7,13 (d,

J=1,59 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H) 7,57 - 7,73 (m, 3 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 9,00 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 478,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

5 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 112A

10 1-Metil-4-(4-nitro-2-vinilfenil)piperazina

Una mixtura de 1-(2-bromo-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (0,900 g, 3,00 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,104 g, 0,090 mmol), y tributil(vinil)estaño (0,964 mL, 3,30 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó y se calentó a 105 °C durante una noche. Después de enfriar, la suspensión se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (5:95 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 112B

20 3-Etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

Se preparó el Ejemplo 112A (0,558 g) en etanol (20 mL) y se añadió tetrahidrofurano (5 mL) a catalizador de 5% Pd-C (húmedo) en una botella de presión de 50 mL y se agitó durante 16 horas una presión de 30 psi (206,7 kPa) de hidrógeno a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 112C

30 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con Ejemplo 112B. La temperatura de reacción se ajustó a 100 °C durante 0,5 horas. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,35 - 1,27 (m, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 4H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,87 - 7,63 (m, 4H), 9,12 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 515,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

40 6-(2-Clorofenil)-2-{{2-(ciclohexilmetyl)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 113A

45 2-(Ciclohexilmetyl)-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añadió cianotrihidroborato de sodio (0,600 g, 9,55 mmol) a una solución de 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,600 g, 2,91 mmol), ácido acético (0,210 mL, 3,66 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (0,4 g, 3,57 mmol) en metanol (40 mL). La mixtura de reacción se agitó a 35 °C durante 16 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mixtura se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (3% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 113B

55 2-(Ciclohexilmetyl)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

Se añadió Ejemplo 113A (0,7g, 2,315 mmol) a Pd/C (10%, 0,1 g, 0,094 mmol) en metanol (50 mL). La mixtura se desgasificó y se purgó con hidrógeno. La mixtura de reacción se agitó durante 5 horas bajo hidrógeno. El material bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (50:1 CH₂Cl₂/metanol) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: m/e = 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 3,49 (br, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,32 (s, 2 H), 2,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 1,66-1,72 (m, 3 H), 1,53-1,60 (m, 1 H), 1,24 (s, 6 H), 1,15-1,28 (m, 2 H), 0,83-0,92 (m, 2 H).

65

Ejemplo 113C

6-(2-Clorofenil)-2-{{2-(ciclohexilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 1E (0,065 g, 0,181 mmol), Ejemplo 113B (0,059 g, 0,217 mmol), y ácido trifluoroacético (0,028 mL, 0,361 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,36 - 1,04 (m, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 8H), 1,87 - 1,71 (m, 5H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,78 - 7,62 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 568,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

15 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título (0,045 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, con la adición de diisopropiletilamina (0,098 g, 0,53 mmol) y sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con N²,N²-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA (30mm × 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,85 (d, J=4,41 Hz, 6 H) 3,00 - 3,48 (m, 4 H) 4,13 (dd, J=14,75, 7,29 Hz, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 1 H) 7,20 - 7,43 (m, 1 H) 7,45 - 7,99 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 506,2, (M+H)⁺.

Ejemplo 115

30 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, con la adición de diisopropiletilamina (0,103 g, 0,79 mmol) y sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,01 (d, J=6,44 Hz, 6 H) 2,54 - 2,66 (m, 5 H) 3,12 (s, 4 H) 7,63 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,74 (s, 5 H) 7,76 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 549,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

40 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, con la adición de diisopropiletilamina (0,103 g, 0,79 mmol) y sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)anilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,38 (dd, J=10,91, 6,94 Hz, 1 H) 1,54 - 1,95 (m, 3 H) 1,97 - 2,17 (m, 2 H) 2,16 - 2,34 (m, 1H) 2,41 (t, J=10,51 Hz, 1 H) 2,66 - 2,83 (m, 1 H) 2,97 - 3,13 (m, 2 H) 3,70 (dd, J=44,81, 11,10 Hz, 2 H) 7,02 (d, J=8,33 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,43 - 7,95 (m, 6 H) 9,10 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 547,3 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 117

6-(2-Clorofenil)-2-{{2-(2-ethylbutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

55 Ejemplo 117A

2-(2-ethylbutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con 2-ethylbutanal. LC-MS: m/e = 261 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,48 (br, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,33 (s, 2 H), 2,24 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,50-1,53 (m, 1 H), 1,31-1,44 (m, 4 H), 1,25 (s, 6 H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6 H).

65 Ejemplo 117B

6-(2-Clorofenil)-2-{{2-(2-ethylbutyl)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113C, sustituyendo el Ejemplo 113B con Ejemplo 117A. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,69 - 1,37 (m, 10H), 2,04-1,99 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 4,67 - 4,49 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 4H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 556,3 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 118

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

15 Se añadieron al Ejemplo 55D (75 mg, 0,198 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (51,1 mg, 0,228 mmol) 2 mL de diclorometano. La reacción se agitó durante 15 minutos y se concentró. El material bruto se disolvió en 2 mL acetonitrilo, seguido por adición de 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)ethyl)anilina (50,0 mg, 0,228 mmol) y ácido trifluoroacético (45 mg, 0,4 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 1,5 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se disolvió en metanol 20 y se trató con 2M HCl en dietil-éter. La mixtura se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido, y se diluyó luego con éter. La mixtura se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,84 (s, 3 H) 3,05 (s, 2 H) 3,22 - 3,52 (m, 6 H) 3,59 - 3,75 (m, 4 H) 7,12 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,48 Hz, 2 H) 7,47 - 8,12 (m, 6 H) 9,17 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H) 11,61 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 549,3 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 119

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{1-[2-(dimetilamino)ethyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 Se añadió al Ejemplo 55D (70,0 mg, 0,185 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (47,7 mg, 0,213 mmol) CH₂Cl₂ (2 mL). La reacción se agitó durante 15 minutos. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2,000 mL) y se trató con 1-(2-(dimetilamino)ethyl)indolin-5-amina (43,7 mg, 0,213 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (0,029 mL, 0,370 mmol). La mixtura se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se evaporó la mayor parte del disolvente. La mixtura resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,98 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 3,14-3,02 (m, 2H), 3,72 - 3,37 (m, 6H), 6,81-6,70 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 3H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,89-7,74 (m, 1H), 9,09 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 535,2 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 120

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3-ethyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 119, sustituyendo 1-(2-(dimetilamino)ethyl)indolin-5-amina con Ejemplo 112B. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,35 - 1,22 (m, 3H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,38-3,10 (m, 6H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,63 (m, 5H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 549,2 (M+H) $^+$.

50 Ejemplo 121

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 119, sustituyendo 1-(2-(dimetilamino)ethyl)indolin-5-amina con Ejemplo 100B. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,26 - 2,10 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,68 - 3,33 (m, 6H), 4,80-4,77 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 565,2 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 122

6-(2,6-Diclorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 El compuesto del título (0,068 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 6-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. El material bruto se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se trató con TFA

durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y el compuesto se recogió en una pequeña cantidad de metanol y se trató con un exceso de HCl 2N/dietil-éter durante 1 hora. La suspensión se diluyó con 50 mL de dietil-éter y el sólido se filtró y se secó. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,98 - 3,16 (m, 2 H) 3,28 - 3,48 (m, 2 H) 4,18 - 4,31 (m, 2 H) 7,13 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,54 - 7,87 (m, 6 H) 9,18 (s, 1 H) 9,25 (s, 3 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 478,29 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 123

10 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

10 Ejemplo 123A

15 4-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

20 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en los Ejemplos 1A a 1D, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1,3-dicloro-5-fluoro-2-isocianatobenceno en el Ejemplo 1A, y con un tiempo de reacción acortado (2 horas). Se utilizaron técnicas comunes para modificar los procesos de tratamiento de la reacción y purificación. Modificaciones al Ejemplo 1A: durante el tratamiento se acidificó la capa acuosa y precipitó el producto. Modificaciones al Ejemplo 1B: el producto deseado se purificó en una columna de sílice utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con CH_2Cl_2 /hexano (90:10 a 95:5). Modificaciones al Ejemplo 1D: el producto deseado se aisló por trituración con acetato de etilo seguido por lavado con NaHCO_3 acuoso.

20 Ejemplo 123B

25 25 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 30 Se añadió al Ejemplo 123A (60,0 mg, 0,151 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (40,7 mg, 0,182 mmol) 1,2-dicloroetano (2 mL). La mixtura de reacción se agitó durante 15 minutos. La mixtura se trató con 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (34,8 mg, 0,182 mmol) y ácido trifluoroacético (0,023 mL, 0,303 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1,5

35 35 horas. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 7,12-7,05 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,90-7,67 (m, 3H), 9,11 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 539,2 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 124

40 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

45 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,28-2,14 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,74 - 3,32 (m, 4H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,99 - 7,50 (m, 5H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 567,2 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 125

50 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

55 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48-1,08 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 3,35-3,22 (m, 1H), 3,67 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,76-4,52 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,76-7,62 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 536,1 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 126

60 60 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

65 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con N^2,N^2 -dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,96 (s, 6H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,68 - 7,50 (m, 3H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 127

6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

- 5 Se añadió al Ejemplo 55D (75 mg, 0,198 mmol) y ácido m-cloroperoxybenzoico (53,3 mg, 0,238 mmol) 2 mL de diclorometano. La reacción se agitó durante 15 minutos mientras 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina (48,9 mg, 0,238 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (0,031 mL, 0,397 mmol). La mixtura se agitó a 50 °C durante 1 hora, a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se disolvió en metanol, y se trató con 2N HCl en dietil-éter durante 1 hora. La mixtura se diluyó con dietil-éter y se filtró. El sólido se trituró con solución 1:1 DMSO/metanol, se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, DMSO- d₆) δ 2,53 (s, 2 H) 2,78 (s, 2 H) 3,15 (s, 3 H) 3,19 - 3,50 (m, 4 H) 3,91 (s, 2 H) 7,09 (d, J=1,18 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,80 (d, J=1,66 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,06 Hz, 2 H) 9,16 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 534,9 (M+H)⁺.
- 10
- 15 Ejemplo 128

6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorofenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

- 20 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluoroanilina. El compuesto final se disolvió en 2 mL metanol y se trató con un exceso de 2M HCl/dietil-éter durante 1 hora. El material sólido se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,20 - 1,41 (m, 6 H) 2,63 - 2,90 (m, 2 H) 3,35 - 3,55 (m, 4 H) 7,06 - 7,30 (m, 2 H) 7,51 - 7,85 (m, 6 H) 8,71 (s, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 552,5,0 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 129

- 30 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3,5 -difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 129A

- 35 4-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-2,6-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 El compuesto del título (0,039 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-amino-2,6-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La mixtura de reacción bruta se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 642,93 (M+H)⁺.

Ejemplo 129B

- 45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

- 50 El compuesto del título (0,03 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 129A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, y se agitó durante 10 minutos antes de filtrar el sólido para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,21 (d, 4 H) 3,29 (d, 4 H) 7,15 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,49 - 7,72 (m, 3 H) 7,71 - 7,90 (m, 3 H) 8,77 (s, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 11,06 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 543,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

- 55 6-(2-Clorofenil)-2-{{[2-(ciclopropilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona}

Ejemplo 130A

- 60 2-(Ciclopropilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

- 65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con ciclopropanocarbaldehído. LC-MS: m/e = 231 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,55 (br, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,46 (s, 2 H), 2,35 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 1,26 (s, 6 H), 0,88-1,00 (m, 1 H), 0,51-0,56 (m, 2 H), 0,15-0,18 (m, 2 H).

Ejemplo 130B

6-(2-Clorofenil)-2-{{[2-(ciclopropilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona}

Una mezcla del Ejemplo 1E (65,0 mg, 0,181 mmol), Ejemplo 130A (49,9 mg, 0,217 mmol), y 2,2,2-ácido trifluoroacético (0,028 mL, 0,361 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró, y la solución restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0,54 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 0,86 (s, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,44 - 3,11 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 4,68-4,44 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,44 (m, 4H), 7,82 - 7,63 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 526,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona}

Ejemplo 131A

4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con 2-(piridin-3-il)acetaldehído en el Ejemplo 113A (T=10 °C). LC-MS: m/e = 268 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,31 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 131B

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona}

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con Ejemplo 131A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,43 (s, 6H), 3,36-3,35 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 4H), 7,97 - 7,64 (m, 5H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,81 - 8,76 (m, 1H), 8,88 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 563,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona}

Ejemplo 132A

4,4-dimetil-2-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con tiofeno-3-carbaldehído. LC-MS: m/e = 273 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,26-7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,50 (br, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 132B

6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona}

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con Ejemplo 132A. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,44 (s, 6H), 3,48-3,30 (m, 2H), 4,62 - 4,39 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,87 - 7,63 (m, 6H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 568,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

6-(2-Clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,75 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,36-3,17 (m, 2H), 3,78 - 3,58 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 4H), 7,88 - 7,66 (m, 4H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 486,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 134

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 134A

2-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,012 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 2-(4-aminofenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI $^+$) m/z 591,93 (M+H) $^+$.

Ejemplo 134B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,01g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 134A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para dar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,21 (m, 3 H) 2,23 - 2,46 (m, 1 H) 3,18 - 3,43 (m, 2 H) 4,55 (s, 1 H) 7,14 (d, J =1,98 Hz, 2 H) 7,42 - 7,71 (m, 3 H) 7,70 - 7,82 (m, 2 H) 7,90 (s, 2 H) 8,56 - 9,09 (m, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 429,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 135

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 135A

2-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,012 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 2-(4-aminofenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI $^+$) m/z 605,98 (M+H) $^+$.

Ejemplo 135B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,095 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 135A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,90 (d, J =15,47 Hz, 6 H) 2,95 - 3,19 (m, 1 H) 3,24 - 3,45 (m, J =7,01 Hz, 1 H) 4,22 (s, 1 H) 7,14 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 7,90 (d, J =7,93 Hz, 3 H) 8,98 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,97 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 506,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 136

2-{{[3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 127, sustituyendo 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,23 (d, 4 H) 2,97 (d, 4 H) 7,13 (d, J =1,36 Hz, 1 H) 7,24 (d, J =8,82 Hz, 1 H) 7,56 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 3 H) 7,88 (d, J =2,37 Hz, 1 H) 9,04 - 9,27 (m, 1 H) 10,66 - 11,05 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 555,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 137

5 6-(2,6-Diclorofenil)-2-({3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

10 El compuesto del título (0,065 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 127, sustituyendo 4-((4-metilpiperazin-1-il) metil)anilina con 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metoxianilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 - 1,10 (m, 6 H) 2,59 (s, 4 H) 2,65 - 2,77 (m, 1 H) 2,97 (s, 4 H) 3,71 - 3,93 (m, 3 H) 6,95 (s, 1 H) 7,11 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 3 H) 9,13 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 642,93 (M+H) $^+$.

Ejemplo 138

15 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,09 - 1,92 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 9,22 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 488,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 139

25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 1E y Ejemplo 130A con Ejemplo 95D y N²,N²-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina, respectivamente. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,96 (s, 6H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,67 - 7,51 (m, 3H), 7,87-7,81 (m, 2H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 490,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 140

35 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 1E y Ejemplo 130A Ejemplo 95D y 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina, respectivamente. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,13 - 1,04 (m, 1H), 1,27 - 1,13 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,32-3,23 (m, 1), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 4,78 - 4,49 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,58 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 502,2 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 141

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 1E y Ejemplo 130A con Ejemplo 95D y Ejemplo 105B, respectivamente. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,16 (dt, J = 11,5, 5,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,18 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,38 (td, J = 8,9, 1,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,89-7,68 (m, 1H), 9,12 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 519,2 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 142

2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Ejemplo 142A

3-isopropil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

65 El compuesto del título (0,4g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 2-isocianatopropano. MS (ESI $^+$) m/z 253,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 142B

2-Cloro-3-isopropil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

5 El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con Ejemplo 142A. MS (ESI⁺) m/z 271,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 142C

10 2-(2,2-Dimetoxietilamino)-3-isopropil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (0,45 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con Ejemplo 142B. MS (ESI⁺) m/z 340,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 142D

2-(metilsulfanil)-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona El compuesto del título (0,35g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con Ejemplo 142C. MS (ESI⁺) m/z 276,14 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 142E

25 2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 127, sustituyendo el Ejemplo 55D con Ejemplo 142D y 4-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)anilina con 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,72-1,01 (m, 4 H) 1,40 - 1,66 (m, 6 H) 2,25 - 2,40 (m, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 2 H) 3,53 - 3,71 (m, 2 H) 5,24 - 5,45 (m, 1 H) 6,74 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,69 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 416,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

35 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,03 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-aminofenil)piperazin-2-ona. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 3,63 - 3,80 (m, 2 H) 6,85 - 7,32 (m, 3 H) 7,45 - 7,96 (m, 6 H) 8,05 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 521,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

45 6-(2-Clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 144A

50 2-isopropil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con acetona. LC-MS: m/e = 219 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,48 (br, 2 H), 2,82-2,88 (m, 1 H), 2,39 (s, 2 H), 1,23 (s, 6 H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6 H).

Ejemplo 144B

60 6-(2-Clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con Ejemplo 144A. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,51-1,48 (m, 12H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,76 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 7,06 (d,

J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,77 (bs, 2H), 7,89-7,88 (m, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 514,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

5 6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 145A

10 4,4-dimetil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A y Ejemplo 113B, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con 4,4,4-trifluorobutanal. LC-MS: m/e = 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 3,51 (br, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,48 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,36 (s, 2 H), 2,19-2,25 (m, 2 H), 1,77-1,81 (m, 2 H), 1,25 (s, 6 H).

Ejemplo 145B

20 6-(2-Clorofenil)-2-{{[4,4-dimetil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con Ejemplo 145A. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,50 (s, 6H), 2,18 (bs, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 3,63 - 3,37 (m, 4H), 4,55 (bs, 2H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 582,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

30 6-(2-Clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 1,1,2-trimetilisoindolin-5-amina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,91-4,77 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 472,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

40 6-(2-Clorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 1,1,2,3,3-pentametilisoindolin-5-amina. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,72 - 1,65 (m, 6H), 1,91 - 1,74 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 3H), 9,21 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

50 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Se preparó el compuesto del título (0,105 g) como se describe en el Ejemplo 127, sustituyendo 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con 3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. El material bruto se disolvió en diclorometano y una cantidad igual de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora, se concentró la mixtura. El material bruto se disolvió con metanol y se trató con un exceso de HCl 2 N en dietil-éter. La mixtura se diluyó adicionalmente con éter, se agitó y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,77 - 2,89 (m, 3 H), 2,91 - 3,09 (m, 2 H), 3,11 - 3,32 (m, 2 H) 3,43 - 3,55 (m, 4 H) 3,80 - 3,90 (m, 3 H) 6,97 - 7,07 (m, J=2,71 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, J=2,03 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,58 - 7,70 (m, 1 H) 7,71 - 7,84 (m, 3 H) 9,15 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 551,2, (M+H)⁺.

60 Ejemplo 149

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-fluorofenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,079 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 127, sustituyendo 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina con 4-(3-(dietilamino)propoxi)-3-fluoroanilina. El material bruto se disolvió en diclorometano y una

cantidad igual de ácido trifluoroacético. La mixtura se dejó agitar durante 1 hora y se concentró. El material bruto se disolvió en metanol y se trató con un exceso de HCl 2N en dietil-éter. La mixtura se diluyó adicionalmente con éter, se agitó, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 (d, 6 H) 2,14 (d, 2 H) 3,16 (d, 6 H) 4,16 (d, 2 H) 7,13 (d, $J=1,59$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=8,93$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 7,70 - 7,88 (m, 4 H) 9,18 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 570,3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 150

10 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

15 Se añadieron al Ejemplo 55D (75 mg, 0,198 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (53,3 mg, 0,238 mmol) 2 mL de diclorometano. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina (45 mg, 0,238 mmol) seguida por ácido trifluoroacético (0,031 mL, 0,397 mmol). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 \AA AXIA (30mm \times 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ^* 1,60 (d, 3 H) 1,76 (d, 3 H) 2,83 (d, 3 H) 3,05 (d, 1 H) 3,32 (d, 1 H) 3,55 (d, 2 H) 7,14 (d, $J=1,59$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=8,73$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,91 (m, 6 H) 9,19 (s, 1 H) 10,61 - 11,08 (m, 2 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,2 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 151

26 2-({4-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]fenil}amino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 El compuesto del título (0,11 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con (1 S,4S)-5-(4-aminofenil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. El material bruto se disolvió en 1:1 diclorometano/TFA durante 1 hora, y se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 \AA AXIA (30mm \times 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA resultante se disolvió en metanol y se trató con 2N HCl en dietil-éter durante 20 minutos. El precipitado se diluyó con dietil-éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,83 - 2,23 (m, 2 H) 3,16 - 3,38 (m, 2 H) 3,49 - 3,73 (m, 2 H) 4,29 - 4,70 (m, 2 H) 6,61 - 6,83 (m, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,68 - 7,84 (m, 4 H) 8,71 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 519(M+H) $^+$.

40 Ejemplo 152

45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

50 El compuesto del título (0,095 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. El material bruto se trituró con acetato de etilo, se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 - 1,38 (m, 3 H) 1,42 - 1,47 (m, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 3 H) 3,13 - 3,34 (m, 2 H) 4,28 - 4,58 (m, 2 H) 7,07 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 - 7,91 (m, 7 H) 9,18 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,2 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 153

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

60 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina. La purificación cromatográfica se realizó en un Analogix280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,92 - 2,21 (m, 4 H) 3,33 - 3,40 (m, 4 H) 6,94 - 7,20 (m, 3 H) 7,48 - 7,96 (m, 6 H) 9,04 - 9,18 (m, 1 H) 10,60 - 10,83 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 542,3 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 154

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)anilina. La purificación cromatográfica se realizó en un Analogix280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,71 - 1,92 (m, 2 H) 1,93 - 2,16 (m, 2 H) 3,22 (d, J=4,75 Hz, 2 H) 3,43 (q, J=12,09 Hz, 2 H) 6,94 - 7,22 (m, 3 H) 7,49 - 7,98 (m, 6 H) 9,11 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H) MS (ESI⁺) m/z 542,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título (0,06 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 3-fluoro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo, se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,00 (t, J=7,34 Hz, 6 H) 2,55 - 2,64 (m, 4 H) 2,65 - 2,75 (m, 1 H) 3,00 (s, 4 H) 6,93 - 7,29 (m, 2 H) 7,52 - 7,96 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 567,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 156A

4-[4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-2-(trifluorometil)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 675,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 156B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con Ejemplo 156A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,09 (d, J=4,41 Hz, 4 H) 3,15 - 3,28 (m, 4 H) 7,16 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 2 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 8,17 (s, 2 H) 8,97 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 575,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

50 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 157A

55 1-Metil-4-(4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenil)piperazina

Una mixtura de 1-(2-bromo-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (0,810 g, 2,70 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,094 g, 0,081 mmol), y tributil(prop-1-en-2-il)estannano (0,983 g, 2,97 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó y se calentó a 105 °C durante una noche. Despues de enfriar, la suspensión se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (5:95 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 157B

65 3-isopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

Se añadieron una papilla Ra-Ni agua (10 mg) y tetrahidrofurano (10 mL)/trifluoroetanol (10 mL) al Ejemplo 157A (20 mg, 0,077 mmol) en una botella de presión de 50 mL. La mixtura se agitó durante 16 horas una presión de 30 psi (206,7 kPa) de hidrógeno a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 157C

10 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 157B. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,29 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,24 - 3,07 (m, 4H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 3H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,74-7,65 (m, 3H), 7,82 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 529,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 158

20 2-{{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,18 (s, 3H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 3,87 - 3,74 (m, 4H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,63 (td, J = 8,3, 5,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

30 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,37 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 5,25-5,23 (m, 2H), 7,08 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H). MS (ESI⁺) m/z 490,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

40 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 Ejemplo 160A

7'-[6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo

50 Una mezcla del Ejemplo 123A (600,0 mg, 1,514 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico (407 mg, 1,817 mmol) en CH₂Cl₂ (14 mL) se agitó durante 20 minutos. Se añadió 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (499 mg, 1,817 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:4 a 4:6) para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 160B

60 6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 A una solución del Ejemplo 160A (0,855 g, 1,374 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,058 mL, 13,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas y se concentró. El residuo se disolvió en 5 mL of metanol y se trató con HCl 2M en dietil-éter lentamente hasta que comenzó a formarse un precipitado. Se añadió dietil-éter, y la suspensión se agitó durante 15 minutos, se filtró, se lavó con éter, y se secó al horno para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (s, 4H), 3,27 (dd, J =

4,4, 2,2 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,37 (bs, 1H), 10,90 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 522,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

5 6-(2-Clorofenil)-2-[(2-etyl-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 161A

10 2-Etil-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

15 Se añadió bromoetano (0,75 g, 6,88 mmol) a una solución de 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,4 g, 6,79 mmol) y K₂CO₃ (2 g, 14,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 mL). La mixtura se agitó a 50 °C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 161B

20 2-etyl-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113B, sustituyendo el Ejemplo 113A con el Ejemplo 161A. LC-MS: m/e = 205 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,48 (s, 4 H), 2,49 (q, J = 6,8 Hz, 14,0 Hz, 2 H), 2,36 (s, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 161C

30 6-(2-Clorofenil)-2-[(2-etyl-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 161B. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,53 - 1,45 (m, 9H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,43 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 4,63 - 4,39 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,80 - 7,62 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 500,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

40 6-(2-Clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 162A

4,4-Dimetil-7-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

45 Se añadió triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,8 g, 6,40 mmol) a una solución de 4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,8 g, 3,88 mmol) y bicarbonato de sodio (0,66 g, 7,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL). La mixtura de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mixtura se concentró, y se añadieron CH₂Cl₂ (70 mL) y agua (70 mL) al residuo. Despues de la separación, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ una vez más.

50 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (1 x 150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 162B

55 4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113B, sustituyendo el Ejemplo 113A con el Ejemplo 161A. LC-MS: m/e = 259 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,30 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,51 (br, 2 H), 3,10 (q, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ejemplo 162C

65 6-(2-Clorofenil)-2-[[4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 162B. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,33 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,19 (d, J = 43,2 Hz, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 554,3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 163

10 6-(2-Clorofenil)-2-({2-[4-(1H-imidazol-1-il)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Ejemplo 163A

20 2-(4-(1H-imidazol-1-il)bencil)-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído.

20 Ejemplo 163B

25 2-(4-(1H-imidazol-1-il)bencil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

30 A una solución del Ejemplo 163A (1,45 g, 4,00 mmol) en 95% etanol (20 mL) se añadieron zinc (2 g, 30,6 mmol) y ácido acético (4 mL, 69,9 mmol). La mixtura de reacción se agitó durante 4 horas a 50 °C. Se añadieron solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 mL) y CH_2Cl_2 (200 mL) a la mixtura de reacción y la suspensión se filtró. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó utilizando el sistema Chemflash utilizando a columna 120 g C18 eluyendo con 40-80% metanol en agua (0,8 g $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ en 1L de agua) para proporcionar el compuesto del título. LC-MS: m/e = 333 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 8,25 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,41 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1 H), 6,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,31 (s, 2 H), 1,15 (s, 6 H).

35 Ejemplo 163C

35 6-(2-Clorofenil)-2-({2-[4-(1H-imidazol-1-il)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 163B. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 6H), 3,42 (s, 2H), 4,56 (bs, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,81 - 7,66 (m, 4H), 7,94 - 7,85 (m, 5H), 8,13 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,48 (t, J = 1,4 Hz, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 628,3 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 164

45 2-({2-[1-Bencilpiperidin-4-il]metil}-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 164A

50 2-((1-Bencilpiperidin-4-il)metil)-4,4-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 113A, sustituyendo ciclohexanocarbaldehído con 1-bencilpiperidina-4-carbaldehído.

55 Ejemplo 164B

55 2-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163B, sustituyendo el Ejemplo 163A con el Ejemplo 164A. LC-MS: m/e = 364 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 7,22-7,32 (m, 5 H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,48-3,51 (m, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 2,88 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 2,32 (s, 2 H), 2,26 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,78 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,52-1,62 (m, 1 H), 1,26-1,32 (m, 2 H), 1,23 (s, 6 H).

65 Ejemplo 164C

2-({2-[{1-bencilpiperidin-4-il}metil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 164B. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (s, 6H), 1,69 (dd, J = 24,1, 12,1 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,41 (bs, 1H), 3,10 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 9H), 7,81 - 7,64 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 659,2 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 165

2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Una solución del Ejemplo 160B (0,080 g, 0,134 mmol), ácido acético (0,012 mL, 0,202 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (0,105 g, 0,202 mmol), y trietilamina (0,094 mL, 0,672 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se agitó durante una noche. La mixtura de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 4 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:9) a 100% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,10 - 0,98 (m, 4H), 2,17 (s, 1,7H), 2,23 (s, 1,3H), 3,63 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,90 (bs, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,86 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 564,2 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 166

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título (0,02 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol. El compuesto final se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con diclorometano/acetato de etilo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 - 1,32 (m, 1H) 1,57 (s, 2H) 1,86 (s, 2H) 2,80 - 3,06 (m, 4H) 7,11 (d, J =1,59 Hz, 2H) 7,46 - 7,99 (m, 7H) 9,12 (s, 1H) 10,55 - 10,94 (m, J =27,77 Hz, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 522,2 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 167

2-[(4-Ciclohexilfenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-ciclohexilanilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 - 1,51 (m, 5H) 1,63 - 1,90 (m, 6H) 7,11 (d, J =1,70 Hz, 1H) 7,27 (d, J =7,80 Hz, 2H) 7,49 - 7,95 (m, 6H) 9,14 (s, 1H) 10,80 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 505,4 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 168

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 168A

3-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

55 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-aminofenil)piperazin-2-ona. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 591,9 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 168B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 168A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se

agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mezcla se diluyó con dietil-éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 (d, 1 H) 2,37 (d, 1 H) 3,06 (d, 1 H) 3,17 - 3,34 (m, 3 H) 7,13 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,40 (d, J =8,33 Hz, 2 H) 7,57 - 7,70 (m, 1 H) 7,70 - 7,98 (m, 5 H) 9,17 (s, 3 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 492,2 (M+H) $^+$.

5

Ejemplo 169

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[4-(morpholin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-morfolinoanilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente de 50% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,11 (s, 4 H) 3,65 - 3,83 (m, 4 H) 7,01 (s, 2 H) 7,11 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,45 - 7,96 (m, 6 H) 9,10 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 508,3 (M+H) $^+$.

15

Ejemplo 170

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20

El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (s, 6 H) 2,61 - 2,76 (m, 2 H) 3,33 - 3,49 (m, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 7,12 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,34 - 7,54 (m, J =8,33 Hz, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 3 H) 9,15 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 588,3 (M+H) $^+$.

25

Ejemplo 171

30 2-{[2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 165, sustituyendo ácido acético con ácido ciclopropanocarboxílico. El material bruto se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83 - 0,68 (m, 4H), 1,13 - 0,90 (m, 4H), 2,22 - 2,03 (m, 1H), 3,56 (s, 0,8H), 3,81 (s, 1,2H), 4,79 (s, 1,4H), 5,05 (s, 0,6H), 6,93 - 6,70 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 3H), 9,16 (s, 1H), 10,84 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 590,2 (M+H) $^+$.

40

Ejemplo 172

6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{[2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 Una mezcla del Ejemplo 160B (0,065 g, 0,109 mmol), cloruro de mesilo (0,013 mL, 0,164 mmol), y trietilamina (0,076 mL, 0,546 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se purificaron adicionalmente por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,10-1,04 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,86 (bs, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66-7,51 (m, 4H), 7,84 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 600,2 (M+H) $^+$.

50

Ejemplo 173

6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-{[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 160A y Ejemplo 160B, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con (5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (64,9 mg, 0,233 mmol) en el Ejemplo 160A. El paso de desprotección se realizó a 35 °C durante una noche y la sal final de ácido trifluoroacético no se convirtió en una sal de HCl. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,38 (t, J = 13,1, 8,1 Hz, 4H), 3,89-3,81 (m, 4H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 8,71 - 8,55 (m, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 526,2 (M+H) $^+$.

60

Ejemplo 174

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 174A

5 4-(4-{{[6-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título (0,011 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-aminofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 50% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 621,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 174B

15 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 El compuesto del título (0,1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 174A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,55 (d, 2 H) 3,90 (d, 4 H) 7,13 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,58 - 7,71 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,91 (s, 3 H) 9,19 (s, 1 H) 9,68 (s, 2 H) 10,96 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 521,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 175

25 2-(4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]fenil]amino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 175A

30 (1R,4R)-5-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título (0,11 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con (1R,4R)-5-(4-aminofenil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI⁺) m/z 619,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 175B

2-{{[4-(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título (0,1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 175A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,00 (d, 2 H) 3,22 (d, 2 H) 3,64 (d, 2 H) 4,44 (d, 1 H) 4,61 (d, 1 H) 6,75 (d, J=8,72 Hz, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,41 - 7,93 (m, 6 H) 8,75 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 519,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

55 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propan-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

60 El compuesto del título (0,05 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 3-isopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,15 - 1,33 (m, 6 H) 2,73 - 2,94 (m, 3 H) 2,99 - 3,16 (m, 4 H) 3,16 - 3,30 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 2 H) 6,96 - 7,37 (m, 2 H) 7,47 - 7,91 (m, 6 H) 9,15 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 526,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

5 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título (0,062 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 3-isopropil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, y se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) de 5 μ m y 100 \AA AXIA (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 100% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título.
15 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55 (d, 6 H) 1,82 (d, 6 H) 2,86 (d, 3 H) 7,14 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,42 - 7,53 (m, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 (t, J =8,13 Hz, 4 H) 7,82 - 7,98 (m, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 9,96 (d, J =3,97 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H).
MS (ESI $^+$) m/z 534,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 178

20 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título (0,045 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 1,1,2-trimetilisoindolin-5-amina, y se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) de 5 μ m, 100 \AA AXIA (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 - 1,54 (m, 3 H) 1,63 - 1,85 (m, 3 H) 2,81 - 3,00 (m, 3 H) 4,48 - 4,68 (m, 1 H) 4,68 - 4,86 (m, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,45 (d, J =8,48 Hz, 1 H) 7,57 - 7,72 (m, 1 H) 7,71 - 7,81 (m, 3 H) 7,90 (d, J =12,21 Hz, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 506,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 179

35 (3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-2,3,3a,5,10,10a-hexahidropirrolo[3,4-c][1]benzazepin-4(1H)-ona

Ejemplo 179A

40 (3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-4-oxo-3,3a,4,5,10,10a-hexahidropirrolo[3,4-c][1]benzazepina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título (0,1g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con (3aS,10aS)-8-amino-4-oxo-3,3a,4,5,10,10a-hexahidrobenzo[b]pirrolo[3,4-e]azepina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 647,4 (M+H) $^+$.

Ejemplo 179B

50 (3aS,10aS)-8-{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-2,3,3a,5,10,10a-hexahidropirrolo[3,4-c][1]benzazepin-4(1H)-ona

55 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 179A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,57 - 2,80 (m, 1 H) 2,81 - 3,17 (m, 3 H) 3,18 - 3,47 (m, 2 H) 3,46 - 3,66 (m, 2 H) 6,90 - 7,31 (m, 2 H) 7,42 - 8,03 (m, 6 H) 8,92 - 9,31 (m, 3 H) 9,92 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 547,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 180

60 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65

El compuesto del título (0,095 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 6-(4-aminofenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 - 2,48 (m, 2 H) 2,97 (t, J =8,13 Hz, 2 H) 7,13 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,45 - 8,12 (m, 8 H) 9,20 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H) 11,03 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 642,93 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 181

2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título (0,04 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-amina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (d, J =1,53 Hz, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,78 (d, J =8,24 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,08 - 8,32 (m, 1 H) 8,43 (d, J =8,85 Hz, 1 H) 9,27 (d, J =20,75 Hz, 2 H) 11,32 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 480,9 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 182

2-(13-benzotiazol-6-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[12-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 El compuesto del título (0,035 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24en gradiente de 50% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,54 - 7,71 (m, 1 H) 7,70 - 7,84 (m, 2 H) 7,92 (d, J =7,93 Hz, 2 H) 8,12 (d, J =8,73 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 11,11 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 480,1 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 183

2-(4-[bis(2-metoxietil)amino]fenil)amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 Ejemplo 183A

N,N-bis(2-metoxietil)-4-nitroanilina

35 1-Fluoro-4-nitrobenceno (133 mg, 0,94 mmol), bis(2-metoxietil)amina (125 mg, 0,94 mmol) y carbonato de potasio (143 mg, 1,04 mmol) se agitaron en DMSO (2 mL) a 70° C durante 24 horas. La mixtura de reacción se vertió en agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/e 255,1 (M + H) $^+$.

40 Ejemplo 183B

N¹,N¹-bis(2-metoxietil)benceno-1,4-diamina

45 Se preparó el Ejemplo 183A (130 mg, 0,51 mmol) en etanol (1,5 mL) se añadió a 5% Pd/C (húmedo, 13 mg) en una botella de presión 10 mL Carrusel. La mixtura se agitó a 30 psi (206,7 kPa) de hidrógeno a 50° C durante 1 hora. La mixtura se filtró a través de una membrana de polipropileno y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/e 225,1 (M + H) $^+$.

50 Ejemplo 183C

2-(4-[bis(2-metoxietil)amino]fenil)amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 Se preparó el Ejemplo 1E (40 mg, 0,11 mmol), Ejemplo 183B (25 mg, 0,11 mmol) y ácido trifluoroacético (1 μL) se agitó en acetonitrilo (3 mL) a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mixtura de reacción se concentró. La mixtura bruta se purificó por RP-HPLC (Sunfire 50 X 250 mm 5 μM) utilizando una elución en gradiente de 10/90 acetonitrilo/0,1% TFA en agua a 50/50 durante 30 minutos a 254 nm para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) δ 10,14 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,02 s, 1H),, 6,79 (br, d, 2H), 3,57 (m, 8H), 3,29 (s, 6H). MS (ESI $^+$) m/e 520,1 (M + H) $^+$.

60 Ejemplo 184

6-(2-Clorofenil)-2-[(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-amina. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,19 - 1,00 (m, 4H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 3,39 - 3,04 (m, 6H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,71 - 7,66 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 498,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 185

10 6-(2-Clorofenil)-2-{{[3-(2,2-difluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con 3-(2,2-difluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-amina. No se utilizó tratamiento acuoso alguno antes de la HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,32-3,21 (m, 5H), 3,67 - 3,50 (bs, 4H), 3,84 (td, J = 14,7, 3,7 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,84 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 522,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 186

25 6-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 186A

20 4-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-5-ona

25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 1A a 1D, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-cloro-3,5-difluoro-2-isocianatobenceno en el Ejemplo 1A con un tiempo de reacción acortado (2 horas). Se utilizaron técnicas comunes para modificar los procesos de tratamiento y purificación de la reacción. Modificaciones al Ejemplo 1A: durante la elaboración, se acidificó la capa acuosa y el producto se separó por precipitación. Modificaciones al Ejemplo 1B: el producto deseado se purificó en una columna de sílice utilizando el sistema flash ISCO Companion, eluyendo con CH₂Cl₂/hexano (90:10 a 95:5). Modificaciones al Ejemplo 1D: el producto deseado se aisló por trituración con acetato de etilo seguida por lavado con NaHCO₃ acuoso y dietil-éter.

35 Ejemplo 186B

6-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A con el Ejemplo 186A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,98 (s, 3H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 7,33 (td, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,62 (m, 3H), 9,14 - 9,08 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/z 523,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 187

6-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 186A y 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,48 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,43 - 3,30 (m, 1H), 3,67 - 3,45 (m, 1H), 4,63-4,38 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 522,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 188

6-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 186A y N²,N²-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina, respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,96 (s, 6H), 3,32-3,18 (m, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 508,1 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 189

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(3-(morfolin-4-il)propil]amino)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 Ejemplo 189A

N-(3-morfolinopropil)-4-nitroanilina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A, reemplazando N-(3-aminopropil)morfolina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 266,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 189B

N¹-(3-morfolinopropil)benceno-1,4-diamina15 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B el Ejemplo 189A por Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 236,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 189C

20 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(3-(morfolin-4-il)propil]amino)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 189B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,98 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 531,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 190

30 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 190A

1-(4-Nitrofenil)-4-(pirrolidin-1-il)piperidina

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 4-(1-pirrolidinil)piperidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 276,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 190B

40 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 190A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 236,2 (M + H)⁺.

45 Ejemplo 190C

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 190B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,25 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,41 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,80 (br d, 2H), 2,81 (m, 3H), 1,93 (m, 11H). MS (ESI⁺) m/e 541,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 191

55 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 191A

N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina

60 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 4-(dimetilamino)piperidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 250,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 191B

65

1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 191A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 220,1 (M + H)⁺.

- 5 Ejemplo 191C
- 6-(2-Clorofenil)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 191B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,25 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,03 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,77 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 515,1 (M + H)⁺.
- 15 Ejemplo 192
- 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(metilpirrolidin-2-il)ethyl]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 20 Ejemplo 192A
- 20 N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)ethyl)-4-nitroanilina
- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 2-(2-aminoethyl)-1-metilpirrolidina en vez de bis(2,2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 250,2 (M + H)⁺.
- 25 Ejemplo 192B
- N¹-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)ethyl)benceno-1,4-diamina
- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 192A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 220,2 (M + H)⁺.
- Ejemplo 192C
- 35 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(metilpirrolidin-2-il)ethyl]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 192B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,11 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 515,2 (M + H)⁺.
- Ejemplo 193
- 45 4-{{[6-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}benzoato de 4-(dimetilamino)ciclohexilo}
- 50 El compuesto del título (0,05 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con sal HCl de 4-aminobenzoato de 4-(dimetilamino)ciclohexilo, y se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) de 5 μm, 100 Å AXIA (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal de 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de HCl 2 M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,85 (t, 8 H) 2,73 (t, 6 H) 3,23 (t, 1 H) 7,15 (t, J=1,98 Hz, 1 H) 7,58 - 7,70 (m, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 2 H) 7,87 - 8,29 (m, 5 H) 9,11 - 9,45 (m, 1 H) 10,11 (s, 1 H) 11,21 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 591,2 (M+H)⁺.
- Ejemplo 194
- 60 6-(2,6-Diclorofenil)-2-(1H-indazol-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 65 El compuesto del título (0,095 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 5-amino-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, con un gradiente de 50% a 100%

acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. El compuesto bruto se disolvió en diclorometano y se trató con un exceso de TFA. La mixtura se agitó durante 30 minutos, y se concentró. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 30 minutos, se diluyó con éter, se filtró, y se secó a alto vacío. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 (d, $J=1,98$ Hz, 1 H) 7,36 - 8,02 (m, 6 H) 7,99 - 8,48 (m, 2 H) 9,16 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 463,1 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 195

10 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{4-[(3S)-3-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 Ejemplo 195A

15 (2S)-4-(4-{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-2-(propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título (0,06 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con (S)- 4-(4-aminofenil)-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó on un Analogix 280 con una columna SF 12-24, con un gradiante de 50% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para dar un "fil" amarillo proporcionó el 20 compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 649,27 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 195B

25 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{4-[(3S)-3-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título (0,05 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A en vez del Ejemplo 195A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró 35 para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 - 1,20 (m, 6 H) 1,85 - 2,13 (m, 1 H) 2,66 - 3,27 (m, 4 H) 3,25 - 3,46 (m, 1 H) 3,77 (d, $J=13,09$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J=1,59$ Hz, 3 H) 7,36 - 8,04 (m, 6 H) 9,12 (s, 3 H) 10,78 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 549,2 (M+H) $^+$.

35 Ejemplo 196

35 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{4-[(1-[1-(dimetilamino)-3-metilbutil]ciclobutil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título (0,06 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-(1-(dimetilamino)-3-metilbutil)ciclobutilanilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, con un gradiante de 0% a 10% metanol/diclorometano durante 40 minutos. El material bruto se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter, y se filtró para proporcionar el 45 compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,01 (t, $J=5,75$ Hz, 6 H) 1,27 - 1,56 (m, 2 H) 1,60 - 2,03 (m, 3 H) 2,15 (d, $J=4,76$ Hz, 3 H) 2,34 (t, $J=7,34$ Hz, 2 H) 2,61 (t, $J=7,74$ Hz, 2 H) 2,73 - 2,88 (m, 3 H) 3,75 (t, $J=5,75$ Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,47 - 7,70 (m, 3 H) 7,71 - 7,82 (m, 2 H) 7,92 (d, $J=1,59$ Hz, 3 H) 9,00 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 589,9 (M+H) $^+$.

50 Ejemplo 197

50 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{4-[4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-il]fenil}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 5-(4-aminofenil)-N,4-dimetiltiazol-2-amina. El material bruto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19 - 2,31 (m, 3 H) 2,71 - 2,91 (m, 3 H) 7,12 (d, $J=1,59$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,53 (m, 3 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 (s, 3 H) 9,18 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 549,1 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 198

60 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 198A

4-(5-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,095 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(5-aminopiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 608,31 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 198B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A en vez del Ejemplo 198A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mezcla se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,93 - 3,47 (m, 4 H) 3,82 (s, 4 H) 6,89 - 7,36 (m, 2 H) 7,43 - 8,00 (m, 5 H) 8,17 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,98 - 9,47 (m, J=32,13 Hz, 3 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 508,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 199

6-(2,6-Diclorofenil)-2-(1H-indazol-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 Ejemplo 199A

6-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 563,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 199B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-(1H-indazol-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A en vez del Ejemplo 199A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mezcla se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7,19 (s, 1 H) 7,43 (dd, J=8,92, 1,78 Hz, 1 H) 7,57 - 7,70 (m, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 3 H) 7,88 - 8,13 (m, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 11,07 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 463,1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 200

4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}benzoato de (1R)-octahidro-2H-quinolizin-1-ilo

50 El compuesto del título (0,055 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con (1R)-octahidro-1H-quinolizin-1-il 4-aminobenzoato, sal de HCl y se purificó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, con un gradiente de 0% a 6% metanol/diclorometano durante 30 minutos. El material bruto se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,35 - 2,12 (m, 10 H) 2,10 - 2,33 (m, 1 H) 2,88 - 3,13 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 2 H) 4,87 - 5,13 (m, 1 H) 7,15 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 2 H) 8,06 (s, 4 H) 9,25 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 604,2 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 201

4-{{6-(2,6-Diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}benzoato de 2-[ciclopropil(metil)amino]etilo

60 El compuesto del título (0,055 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 2-(ciclopropil(metil)amino)etil 4-aminobenzoato, y se purificó en un Analogix 280

con una columna SF 12-24, con un gradiente de 0% a 7% metanol/diclorometano durante 30 minutos. El material bruto se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,69 - 1,23 (m, 4 H) 2,83 - 3,12 (m, 4 H) 3,55 - 3,81 (m, 2 H) 4,55 - 4,77 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,49 - 7,88 (m, 3 H) 7,88 - 8,27 (m, 5 H) 9,26 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H).
 5 MS (ESI $^+$) m/z 564,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 202

10 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[(1R,5S)-7-etil-3,7-diazabiciclo[3,3,1]non-3-il]carbonil}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título (0,065 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con (4-aminofenil)((1R,5S)-7-etil-3,7-diazabiciclo[3,3,1]nonan-3-il)metanona, y se purificó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, con un gradiente de 0% a 7% metanol/diclorometano durante 30 minutos. El material bruto se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 - 1,39 (m, 3 H) 1,60 - 1,98 (m, 2 H) 2,12 - 2,41 (m, 2 H) 3,14 (d, 7 H) 3,68 (d, 2 H) 4,03 (d, 2 H) 7,15 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,32 - 8,11 (m, 7 H) 8,30 (d, J =11,50 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,08 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 603,1 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 203

6-(2-Clorofenil)-2-{[3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 203A

25 4-(2,6-Difluoro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 3,4,5-trifluoronitrobenceno en vez de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-boc-piperazina durante bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 344,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 203B

4-(4-amino-2,6-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 203A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI $^+$) m/e 314,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 203C

40 6-(2-Clorofenil)-2-{[3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 Se preparó el Ejemplo 1E (40 mg, 0,11 mmol) y Ejemplo 203B (41 mg, 0,13 mmol) se agitó en acetonitrilo (3 mL) a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mixtura de reacción se concentró, y se disolvió en 4 mL 1:1 TFA:diclorometano. Después de 18 horas, la reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC (Sunfire 50 X 250 mm 5 μM) utilizando una elución en gradiente de 5/95 acetonitrilo/0,1% TFA en agua a 40/60 durante 30 minutos a 254 nm para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) δ 10,67 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,22 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 509,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 204

50 6-(2-Clorofenil)-2-{[4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 204A

55 (R)-2-(4-nitrofenil)octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (R)-1,4-diazabiciclo[4,3,0]nonano en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 248,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 204B

(R)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 204A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 218,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 204C

5 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 204B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 10,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 7,04 (m, 3H), 3,50 (m, 9H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,85 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/e 513,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 205

15 2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 205A

20 3-(4-(aliloxi)fenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título (0,95 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con 1-(aliloxi)-4-isocianatobenceno. El material sólido en el tratamiento se filtró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 343,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 205B

3-(4-(aliloxi)fenil)-2-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

30 El compuesto del título (0,97 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con el Ejemplo 205A. MS (ESI⁺) m/z 361,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 205C

35 3-(4-(aliloxi)fenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título (1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con el Ejemplo 205B. MS (ESI⁺) m/z 430,28 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 205D

2-(metilsulfanil)-6-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título (0,975 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con el Ejemplo 205C. MS (ESI⁺) m/z 366,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 205E

50 2-(metilsulfinil)-6-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,95 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D con el Ejemplo 205D. MS (ESI⁺) m/z 382,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 205F

55 7'-(*l*-oxo-6-[4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo

60 A una solución del Ejemplo 205E (125 mg, 0,328 mmol) en 4 mL acetonitrilo se añadió 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 0,393 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía con un Analogix 280 con una columna SF 24-40, con un gradiente de 20% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 592,36 (M+H)⁺.

Ejemplo 205G

2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título (0,035 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 54G, sustituyendo el Ejemplo 54F con el Ejemplo 205F. El material bruto se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100 \AA AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluorocáptico al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietiléter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (s, 4 H) 3,19 - 3,34 (m, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 6,90 (t, J =9,32 Hz, 3 H) 7,08 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,20 (d, J =8,72 Hz, 2 H) 7,49 - 7,98 (m, 3 H) 9,09 (s, 1 H) 9,42 (s, 2 H) 10,71 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 542,1 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 206

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 A una solución del Ejemplo 109B (75 mg, 0,149 mmol) en 2 mL N,N-dimetilformamida se añadió diisopropiletilamina (0,130 mL, 0,744 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,017 mL, 0,223 mmol). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó luego con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. 25 El material bruto se trituró con acetato de etilo, se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 - 1,12 (m, 4 H) 1,99 (s, 2 H) 2,86 - 3,02 (m, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,90 (d, J =8,33 Hz, 1 H) 7,13 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,44 - 7,94 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 582,1 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 207

2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 A una solución del Ejemplo 109B (200 mg, 0,397 mmol) en 5 mL N,N-dimetilformamida se añadió diisopropiletilamina (0,346 mL, 1,983 mmol) seguido por anhídrido acético (0,041 mL, 0,436 mmol). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó luego con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía, que se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 40 25-40, con un gradiente de 0% a 4% metanol/diclorometano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,02 (d, J =8,14 Hz, 4 H) 2,10 (d, J =21,70 Hz, 3 H) 3,46 - 3,64 (m, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 6,75 - 7,04 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,44 - 7,90 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 546,2 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 208

6-(2-Clorofenil)-2-[[4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 208A

2-(4-nitrofenil)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (+/-)-1,4-diazabiciclo[4,4,0]decano en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 262,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 208B

4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)anilina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 208A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI $^+$) m/e 232,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 208C

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 208B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ 10,29 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,56 (m, 2H). MS (ESI $^+$) m/e 527,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 209

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 1,1,2-trimetilisoindolin-5-amina, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,55 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,90-4,77 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,63 (td, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 490,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 210

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 1,1,2,3,3-pentametilisoindolin-5-amina, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,67 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 7,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,63 (td, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H), 7,87 (bs, 2H), 9,22 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 518,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 211

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 211A

terbencil 4-(piperazin-1-il)fenilcarbamato

A una solución de 4-(4-aminofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 7,6 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió K₂CO₃ (1,1 g, 8 mmol) seguido por bencil carbonoclorurato (1,38 mL, 9,0 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se extinguío con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por flash cromatografía (10 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 312 (M+H) $^+$.

Ejemplo 211B

4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)anilina

A una solución del Ejemplo 211A (1,0 g, 3,21 mmol) en metanol (20 mL) se añadió oxetan-3-ona (278 mg, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con NaCNBH₃ (248 mg, 4,0 mmol) y se agitó a 50 °C durante tres días. La mezcla de reacción se extinguío con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. El residuo se purificó por flash cromatografía (20 % metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,41 - 2,57 (m, 4 H), 2,98 - 3,09 (m, 4 H), 3,47 - 3,65 (m, 1 H), 4,62 (t, J=6,27 Hz, 2 H), 4,70 (q, J=6,33 Hz, 2 H), 6,64 - 6,75 (m, 2 H), 6,77 - 6,90 (m, 2 H). MS (DCI/NH₃) m/z 234 (M+H) $^+$.

Ejemplo 211C

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 130B, sustituyendo el Ejemplo 130A con el Ejemplo 211B. No se realizó tratamiento acuoso alguno antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3,60 - 3,26 (m, 8H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,95-4,84 (m, 4H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,84 - 7,66 (m, 4H), 9,09 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 529,2 (M+H) $^+$.

- 5 Ejemplo 212
6-(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 10 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,66 - 3,31 (m, 2H), 4,64-4,38 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,81-7,69 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 538,2 (M+H) $^+$.
- 15 Ejemplo 213
6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 20 20 El compuesto del título (0,055 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 6-aminocinnolin-4(1H)-ona. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, utilizando un gradiente de 0% a 6% metanol/diclorometano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7,19 (s, 1 H) 7,51 - 7,85 (m, 6 H) 7,94 (s, 1 H) 8,19 (dd, J=9,32, 2,58 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 11,24 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 491,1 (M+H) $^+$.
- 25 Ejemplo 214
2-{{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 30 30 El compuesto del título (0,045 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanona. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en un gradiente de 0% a 5% metanol/diclorometano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2,01 - 2,10 (m, 3 H) 3,01 - 3,24 (m, 4 H) 3,50 - 3,67 (m, 4 H) 6,86 - 7,27 (m, 3 H) 7,43 - 7,97 (m, 6 H) 9,11 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 549,2 (M+H) $^+$.
- 35 Ejemplo 215
6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 40 40 El compuesto del título (0,06 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-25, con un gradiente de 0% a 10% metanol/diclorometano durante 30 minutos, y a 10% metanol durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,36 - 1,63 (m, 2 H) 1,84 (s, 2 H) 2,14 - 2,35 (m, 7 H) 2,57 - 2,80 (m, 2 H) 3,71 (d, J=12,21 Hz, 2 H) 6,82 - 7,20 (m, 3 H) 7,43 - 8,00 (m, 6 H) 9,09 (s, 1 H) 10,56 - 10,89 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 549,1 (M+H) $^+$.
- 45 Ejemplo 216
50 50 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de metilo
- 55 55 El compuesto del título (0,6 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con metil 4-aminobenzoato. El material bruto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,67 - 3,99 (m, 3 H) 7,14 (d, J=2,03 Hz, 1 H) 7,49 - 7,90 (m, 3 H) 8,04 (s, 5 H) 9,24 (s, 1 H) 11,19 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 481,2 (M+H) $^+$.
- 60 Ejemplo 217
6-(2-Clorofenil)-2-{{3,5-dicloro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 65 Ejemplo 217A
4-(2,6-dicloro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 3,5-dicloro-4-fluoronitrobenceno en vez de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 1-boc-piperazina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 276,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 217B

5 4-(4-amino-2,6-diclorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se preparó el Ejemplo 217A (216 mg, 0,57 mmol) se agitó enérgicamente en tetrahidrofurano (10 mL) bajo una corriente de N₂. A la solución agitada se añadió óxido de platino(IV) (44 mg). La reacción se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente bajo una botella de H₂. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas para separar el catalizador y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/e 346,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 217C

15 6-(2-Clorofenil)-2-{{3,5-dicloro-4-(piperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 203C empleando el Ejemplo 217B en vez del Ejemplo 203B. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,99 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,22 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 543,1 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 218

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando 4-imidizo[1,2-A]piridin-2-ilanilina en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,89 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/e 505,2 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 219

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[4-oxo-3-(propan-2-il)-1,3-tiazolidin-2-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando 2-(4-aminofenil)-3-isopropiltiazolidin-4-ona en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,49 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,90 (d, 3H). MS (ESI⁺) m/e 532,2 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 220

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando 4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-B][1,3]tiazol-6-il)anilina en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,91 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,08 (t, 2H). MS (ESI⁺) m/e 513,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 221

50 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(5-metil-4-oxo-1,3-tiazolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 221A

55 5-metil-2-(4-nitrofenil)tiazol-4-ol

Una mezcla de 4-nitrobenzonitrilo (5g, 33,8 mmol), ácido tioacético (4,73 g, 44,6 mmol), y piridina (0,8 mL) se calentó a 100° C durante 2 horas. Se añadió etanol a la mezcla parcialmente enfriada y se enfrió el todo a la temperatura ambiente. El precipitado se recogió y se lavó con etanol y dietil-éter para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 221B

2-(4-aminofenil)-5-metiltiazolidin-4-ona

65

El Ejemplo 221A (2,3 g, 1 mmol) y 5% Pd/C (2 g) en metanol (100 mL) se sometieron a hidrógeno a 30 psi (206,7 kPa) durante 4 horas. La mixtura se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash (1% CH₃OH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 221C

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(5-metil-4-oxo-1,3-tiazolidin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 221B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,95 (s, 1H) 7,86 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 1,45 (m, 3H). MS (ESI⁺) m/e 504,1(M + H)⁺.

Ejemplo 222

15 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando 4-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)anilina en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (m, 6H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/e 511,2 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 223

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 Ejemplo 223A

3-Bromo-2-fluorobenzoato de metilo

30 A una solución de ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (10 g, 0,045 mol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió iodometano (5 mL) gota a gota. La reacción se calentó a 50° C durante 24 horas. Después que la reacción se enfrió y se diluyó con agua (500 mL), se añadió acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 223B

4'-Amino-2-fluorobifenil-3-carboxilato de metilo

40 A una solución del Ejemplo 223A (3,1 g, 13 mmol) en dimetoxietano (25 mL) se añadió ácido (4-aminofenil)borónico (2,77 g, 16 mmol) y Na₂CO₃ (3,38 g, 31,2 mmol) en agua (6 mL) seguido por by 1'-bis(difenilfosfino)ferrocene-paladio(II)dicloruro:diclorometano:complex (652 mg, 0,8 mmol). La mixtura se calentó a 85° C durante 10 horas. Despues de enfriar a la temperatura ambiente, la mixtura de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido por salmuera, y se secó luego sobre sulfato de magnesio. Despues de filtración y concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía flash (1%-100% acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 223C

7-(4-Aminofenil)-1H-indazol-3(2H)-ona

50 Se irradiaron el Ejemplo 223B (255 mg, 1,04 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (98 mg, 0,51 mmol) e hidrazina (1,1 mL) en un vial microondas a 200° C durante 20 minutos. La mixtura bruta se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 223D

55 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 223C en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,60 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,08 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 521,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

65 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2,2-difluoroethyl)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 224A

2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

5 A una solución de 7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo (0,350 g, 1,276 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,983 mL, 12,76 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético.

10 Ejemplo 224B

2'-(2,2-difluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

15 A una solución del Ejemplo 224A (245 mg, 0,850 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (587 mg, 4,25 mmol). Después de 15 minutos, 1,1-difluoro-2-iodoetano (0,150 mL, 1,700 mmol) se añadió y la mixtura de reacción se calentó a 80 °C en un vial provisto de tapón durante 5 horas. Después de enfriar, la suspensión se filtró. El filtrado se concentró y se purificó on a columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (1:99) para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 224C

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2,2-difluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, empleando el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 224B, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,31 - 1,21 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,66-6,35 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 1H), 7,54 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,57 (m, 4H), 9,19 - 9,12 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/z 552,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 225

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 Ejemplo 225A

2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 224B, sustituyendo 1,1-difluoro-2-iodoetano con 1-fluoro-2-iodoetano.

Ejemplo 225B

45 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 225A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,45-1,15 (m, 4H), 3,57 (bs, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 4,74 (bs, 2H), 5,07 - 4,87 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,54 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,57 (m, 3H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 534,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 226

55 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 226A

60 N,N-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina

65 A una solución de 1H-inden-2(3H)-ona (6,00 g, 45,4 mmol) en metanol (100 mL) se añadieron trietilamina (6,64 g, 91 mmol), cianotrihidroborato de sodio (5,71 g, 91 mmol) y ácido acético (5,45 g, 91 mmol). La mixtura de reacción se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaHCO₃ acuoso

saturado (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en HCl acuoso 1M (100 mL), y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL). La capa acuosa se trató con solución acuosa de NaOH 6 N hasta pH = 14, y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

5

Ejemplo 226B

N,N-dietil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina

- 10 A una solución del Ejemplo 226A (2,0 g, 10,57 mmol) en ácido trifluoroacético (80 mL, 1038 mmol) se añadió ácido nítrico (0,726 mL, 10,57 mmol) gota a gota a 0 °C. La mixtura se agitó a 0-15°C durante 5 horas. El solution se vertió en hielo/agua (20 mL) y el pH se ajustó a 10 con $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. La mixtura se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

15

Ejemplo 226C

N^2,N^2 -dietil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina

- 20 A una solución del Ejemplo 226B (2,0 g, 8,54 mmol) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (10%, 2 g). La mixtura se borboteó con hidrógeno y se agitó durante una noche. La mixtura de reacción se filtró a través de una compresa de tierra de diatomeas y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC (C18 columna, fase móvil A: 10mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: acetonitrilo, 50-75% B) para proporcionar el compuesto del título. MS m/z: 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,46 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 2,97-2,91 (m, 2 H), 2,83-2,73 (m, 2 H), 2,64 (q, J = 7,2 Hz, 4 H), 1,05 (t, J = 6,8 Hz, 6 H)./

Ejemplo 226D

- 30 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 226C, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,46 - 1,32 (m, 6H), 3,54 - 3,17 (m, 8H), 4,39-4,31 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,22 (m, 2H), 7,68 - 7,45 (m, 3H), 7,88-7,77 (m, 2H), 9,12 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 518,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 227

- 40 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 227A

- 45 N^2 -ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 226A, Ejemplo 226B, y Ejemplo 226C, sustituyendo dietilamina con ciclopropanamina. MS m/z: 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,32 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1 H), 5,28-5,25 (m, 0,5 H), 5,14-5,11 (m, 0,5 H), 4,77 (s, 2 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,86-2,77 (m, 4 H), 2,71-2,56 (m, 3 H), 2,20-2,05 (m, 1 H), 1,94-1,79 (m, 1 H).

Ejemplo 227B

- 55 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 227A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,02 - 0,82 (m, 4H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 7,70 - 7,47 (m, 3H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 502,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 228

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160A y Ejemplo 160B, sustituyendo el Ejemplo 123A con el Ejemplo 95C.

Ejemplo 229

10 2-{{4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 229A

15 1 '-(4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidine

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 4-piperidinopiperidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 290,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 229B

20 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 229A en vez del Ejemplo 183A. MS (ESI⁺) m/e 260,2(M + H)⁺.

25 Ejemplo 229C

25 2-{{4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 229B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 3,87 (M, 2H), 3,47 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,78 (m, 6H), 1,42 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/e 555,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 230

35 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 230A

40 (R)-N,N-dimetil-1-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 236,2 (M + H)⁺.

45 Ejemplo 230B

(R)-1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 230A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 230C

55 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 230B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,21 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/e 501,2 (M + H)⁺.

60 Ejemplo 231

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 Ejemplo 231A

1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)piperidina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 3-(trifluorometil)piperidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 275,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 231B

4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)anilina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 231A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 231C

6-(2-Clorofenil)-2-(4-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]fenil)amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 231B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,65 (m, 7H), 7,07 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,46 (m, 1H). MS (ESI⁺) m/e 540,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 232

3-[4-(4-([6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)fenil)piperazin-1-il]propanonitrilo

Ejemplo 232A

3-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)propanonitrilo

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 3-(piperazin-1-il)propanonitrilo por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 261,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 232B

3-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)propanonitrilo

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 232B en vez del Ejemplo 183B.

Ejemplo 232C

3-[4-(4-([6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)fenil)piperazin-1-il]propanonitrilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 232B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,64 (m, 7H), 7,07 (m, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,07 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 526,3 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 233

3-[4-(4-([6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)fenil)(ciclopropil)amino]propanonitrilo

55 Ejemplo 233A

3-(ciclopropil(4-nitrofenil)amino)propanonitrilo

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo por bis(2-metoxietil)amina.

Ejemplo 233B

3-((4-aminofenil)(ciclopropil)amino)propanonitrilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 233A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 233C

5 3-[(4-{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)(ciclopropil)-amino]-propanona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 233B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,64 (m, 7H), 7,09 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,58 (m, 2H). MS (ESI $^+$) m/e 497,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 234

15 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 234A

20 N^1,N^1 -dimetil- N^2 -(4-nitrofenil)etano-1,2-diamina

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo N^1,N^1 -dimetiletano-1,2-diamina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 210,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 234B

30 N^1 -(2-(dimetilamino)etil)benceno-1,4-diamina

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 234A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 234C

40 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 234B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (br s, 1H) 9,04 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,85 (s, 6H). MS (ESI $^+$) m/e 475,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 235

50 1-(4-{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida

Ejemplo 235A

55 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo piperidina-4-carboxamida por bis(2-metoxietil)amina.

Ejemplo 235B

65 1-(4-aminofenil)piperidina-4-carboxamida

70 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 235A en vez del Ejemplo 182A.

Ejemplo 235C

75 1-(4-{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-4-carboxamida

80 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 235B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,60 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,89 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 515,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 236

6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5

Ejemplo 236A

4-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il)morfolina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 4-(piperidin-4-il)morfolina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 292,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 236B

15 4-(4-morfolinopiperidin-1-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 236A en vez del Ejemplo 183A.

20 Ejemplo 236C

6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 236B en vez del Ejemplo 183B. El producto bruto se recristalizó en 1:1 DMSO:CH₃OH para proporcionar el compuesto del título como la base libre. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120 °C) δ 10,02 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 3,68 (m, 2H) 3,59 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 5H), 2,33 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 237

30

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 237A

35

Ácido 4-[[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]benzoico

40 A una suspensión de Ejemplo 216 (0,6g, 1,24 mmol) en 10 mL metanol y 3 mL agua se añadió KOH (0,28 g, 4,99 mmol). La reacción se calentó a 50 grados durante una noche y a 60 grados durante 1,5 horas. La mixtura de reacción se enfrió y se concentró. El material bruto se suspendió en acetato de etilo, se acidificó con HCl acuoso 1M, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en la capa acuosa se filtró y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 467,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 237B

6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 A una solución del Ejemplo 237A (100 mg, 0,214 mmol) en 5 mL de N,N-dimetilformamida se añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (61,5 mg, 0,321 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (49,2 mg, 0,321 mmol), y diisopropiletilamina (0,075 mL, 0,428 mmol) seguidos por N,N-dimetilpiperidin-4-amina (0,036 mL, 0,257 mmol). La mixtura de reacción se mantuvo a la temperatura ambiente durante una noche, y se diluyó luego con acetato de etilo. Los componentes orgánicos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó luego sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El compuesto se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 - 1,55 (m, 2 H) 1,63 - 1,98 (m, 2H) 2,13 - 2,43 (m, 6H) 2,73 - 3,12 (m, 2H) 7,14 (d, J=1,59Hz, 1H) 7,48 (d, J=8,73 Hz, 2 H) 7,58 - 7,81 (m, 4 H) 7,86 - 8,02 (m, 3 H) 9,06 - 9,33 (m, 1 H) 11,04 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 477,1 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 238

4-[[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino]-N-[4-(dimetilamino)ciclohexil]benzamida

El compuesto del título (0,03 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 237B, sustituyendo N,N-dimetilpiperidin-4-amina con N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,4-diamina. El compuesto se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con acetato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,59 (t, 4 H) 2,03 (t, 4 H) 2,57 - 2,78 (m, 6 H) 3,08 (t, 1 H) 3,78 (t, 1 H) 7,14 (t, J=1,86 Hz, 1 H) 7,52 - 7,72 (m, 1 H) 7,70 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (d, J=1,70 Hz, 5 H) 8,22 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 11,05 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 591,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 239

10 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

15 El compuesto del título (0,015 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 237B, sustituyendo N,N-dimetilpiperidin-4-amina con 1-metilpiperidin-4-amina. El compuesto se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con acetato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,82 (d, J=54,75 Hz, 4 H) 3,19 - 3,28 (m, 3 H) 3,77 - 4,05 (m, 2 H) 7,14 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,53 - 7,72 (m, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 2 H) 7,84 - 8,07 (m, 6 H) 8,16 - 8,42 (m, 1 H) 9,14 - 9,28 (m, 1 H) 11,06 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 563,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 240

25 6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)anilina. El compuesto se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con acetato de etilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,39 - 1,62 (m, 2 H) 1,60 - 1,78 (m, 4 H) 1,81 - 1,99 (m, 3 H) 2,04 - 2,24 (m, 1 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 3,47 - 3,74 (m, 2 H) 6,77 - 7,20 (m, 3 H) 7,35 - 7,93 (m, 6 H) 9,09 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 575,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 241

30 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 Una solución del Ejemplo 228 (0,075 g, 0,134 mmol), ácido acético (0,011 mL, 0,201 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxatripirrolidinofosfonio (0,104 g, 0,201 mmol), y trietilamina (0,093 mL, 0,669 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) se agitó durante una noche. Se añadió agua a la mixtura de reacción lentamente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se purificaron adicionalmente por HPLC en fase inversa realizada en una columna Zorbax RX-C18 (250 x 21,2 mm, 7 μm de tamaño de partícula) utilizando un gradiente de 10% a 95% acetonitrilo: ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% durante 35 minutos a un caudal de 15 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,10 - 0,98 (m, 4H), 2,17 (s, 1,7H), 2,23 (s, 1,3H), 3,62 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,70 - 7,46 (m, 4H), 7,84 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 530,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 242

45 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, sustituyendo ácido acético con ácido ciclopropanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,08-0,80 (m, 8H), 2,14-1,98 (m, 1H), 3,64 (s, 0,8H), 3,84 (s, 1,2H), 4,88 (s, 1,2 H), 5,09 (s, 0,8H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,70 - 7,46 (m, 4H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 556,2 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 243

55 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 172, empleando el Ejemplo 160B con el Ejemplo 228. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,17 - 0,99 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,94 - 6,81 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,70-7,47 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 9,16 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 566,2 (M+H)⁺.

65 Ejemplo 244

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y (R)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)anilina, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,42 - 1,72 (m, 4H), 3,20 - 2,86 (m, 2H), 4,19 - 3,22 (m, 7H), 7,11 - 7,04 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,90 - 7,56 (m, 4H), 9,09 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 531,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

10 Ejemplo 245

2-({4-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]fenil}amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Ejemplo 245A

(R)-N-(4-nitrofenil)quinuclidin-3-amina

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (R)-quinuclidin-3-amina en vez de bis(metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 248,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 245B

(R)-N¹-(quinuclidin-3-il)benceno-1,4-diamina

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 245A en vez del Ejemplo 183A.

30 Ejemplo 245C

2-({4-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]fenil}amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 245B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,54 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 1H). MS (ESI $^+$) m/e 513,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

40 Ejemplo 246

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(pirrolidin-1-il)etil]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 246A

45 4-nitro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 2-(pirrolidin-1-il)etanamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 236,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

50 Ejemplo 246B

N¹-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benceno-1,4-diamina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 246A en vez del Ejemplo 183B.

Ejemplo 246C

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(pirrolidin-1-il)etil]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 246B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 90° C) δ 10,14 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (m, 5H), 7,02 (m, 1H), 6,71 (d, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 1,98 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 501,2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

65 Ejemplo 247

6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 247A

5 1-(4-nitrofenil)-4-(piridin-2-il)piperazina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 1-(piridin-2-il)piperazina por 10 bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 285,1 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 247B

15 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)anilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 247A en vez del Ejemplo 183A.

20 Ejemplo 247C

25 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 247B en vez del Ejemplo 183B. El producto bruto se recristalizó a partir de 1:1 DMSO:CH₃OH para proporcionar el compuesto del título como la base libre. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 10,24 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,54 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,27 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 550,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 248

30 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(morfolin-4-il)etil]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 248A

35 N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 2-morfolinoetanamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 252,2 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 248B

45 N¹-(2-morfolinoetil)benceno-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 248A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 248C

50 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(morfolin-4-il)etil]amino)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 248B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (br s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,31 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 517,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 249

55 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 249A

60 (S)-1-(4-nitrofenil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (S)-1,2'-metilenodipirrolidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 276,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 249B

(S)-4-(2-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)anilina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 249A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 249C

10 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 249B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 10,20 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (m, 7H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,45 (m, 5H), 3,25 (m, 3H), 2,05 (m, 8H). MS (ESI⁺) m/e 541,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 250

20 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 250A

25 N,N-dimetil-3-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)propan-1-amina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N,N-dimetil-3-(piperazin-1-il)propan-1-amina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 293,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 250B

35 4-(4-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)anilina

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 250A en vez del Ejemplo 183A.

35 Ejemplo 250C

45 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 250B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,64 (m, 7H), 7,09 (m, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,16 (m, 8H), 2,82 (s, 6H), 2,11 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 558,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 251

55 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 251A

50 (R)-2-(metoximetil)-1-(4-nitrofenil)pirrolidina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (R)-2-(metoximetil)pirrolidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 237,1 (M + H)⁺.

55 Ejemplo 251B

(R)-4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 251A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 251C

65 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 251B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,63 (m, 7H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 1,95 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 502,2 (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 252

10 1-(4-{{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida

15 Ejemplo 252A

15 N,N-dietil-1-(4-nitrofenil)piperidina-3-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 306,1 (M + H) $^+$.

20 Ejemplo 252B

20 1-(4-aminofenil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 252A en vez del Ejemplo 183A.

25 Ejemplo 252C

30 1-(4-{{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 252B en vez del Ejemplo 183B. El producto bruto se recristalizó a partir de 1:1 DMSO:CH₃OH para proporcionar el compuesto del título como la base libre. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90° C) δ 10,20 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (m, 6H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,10 (m, 5H). MS (ESI $^+$) m/e 571,2 (M + H) $^+$.

35 Ejemplo 253

40 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 Ejemplo 253A

45 1-(3-(4-nitrofenilamino)propil)pirrolidin-2-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 264,2 (M + H) $^+$.

50 Ejemplo 253B

50 1-(3-(4-aminofenilamino)propil)pirrolidin-2-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 253A en vez del Ejemplo 183B.

55 Ejemplo 253C

60 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 253B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (br, s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,59 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 3,31 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 2H). MS (ESI $^+$) m/e 529,2 (M + H) $^+$.

65 Ejemplo 254

65 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 254A

1-(4-fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)piperazina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 1-(4-fluorofenil)piperazina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 302,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 254B

4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)anilina

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 254A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 254C

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 254B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,67 (m, 7H), 7,08 (m, 7H), 3,38 (m, 8H). MS (ESI⁺) m/e 567,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 255

25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,00 - 1,86 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 8H), 3,40 (tt, J = 12,1, 3,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 7,39 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,57 (m, 4H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 533,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 256

35 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 256A

40 2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 226A, Ejemplo 226B, y Ejemplo 226C, sustituyendo dietilamina con (S)-3-fluoropirrolidina. MS m/z: 221 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,32 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 1 H), 5,28-5,25 (m, 0,5 H), 5,14-5,11 (m, 0,5 H), 4,77 (s, 2 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,86-2,77 (m, 4 H), 2,71-2,56 (m, 3 H), 2,20-2,05 (m, 1 H), 1,94-1,79 (m, 1 H).

Ejemplo 256B

50 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 256A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,69 - 2,12 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 4,11-3,64 (m, 2H), 4,26 (bs, 1H), 5,58 - 5,41 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,24 (m, 2H), 7,69 - 7,45 (m, 3H), 7,91-7,76 (m, 2H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 534,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 257

60 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(2-fluoroethyl)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 257A

65 N²-(2-fluoroethyl)-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 226A, Ejemplo 226B, y Ejemplo 226C, sustituyendo dietilamina con 2-fluoroetanamina. MS m/z: 195 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,35 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,51 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,39 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,46-3,41 (m, 1 H), 2,93-2,84 (m, 3 H), 2,78 (t, J = 4,2 Hz, 1 H), 2,49-2,43 (m, 2 H).

5 Ejemplo 257B

10 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-({2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 257A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3,27 - 3,09 (m, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 4H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,73 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,69 - 7,46 (m, 3H), 7,91-7,78 (m, 2H), 9,15 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 508,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 258

20 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 258A

25 N²-propil-2,3-dihidro-1H-indeno-2,5-diamina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 226A, Ejemplo 226B, y Ejemplo 226C, sustituyendo dietilamina con propan-1-amina. MS m/z: 191 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,33-6,30 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,39 (dt, J=13,6, 7,2 Hz, 1 H), 2,87 (dt, J=14,8, 7,2 Hz, 2 H), 2,45-2,42 (m, 4 H), 1,45-1,36 (m, 2 H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 258B

35 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 258A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 3,24 - 3,01 (m, 4H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 2H), 7,70 - 7,45 (m, 3H), 7,92-7,74 (m, 2H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 504,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 259

45 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 259A

50 2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-amina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 226A, Ejemplo 226B, y Ejemplo 226C, sustituyendo dietilamina con pirrolidina. MS m/z: 203 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,48 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 3,03-2,97 (m, 3 H), 2,96-2,92 (m, 2 H), 2,61-2,57 (m, 4 H), 1,86-1,80 (m, 4 H).

Ejemplo 259B

60 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 259A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2,12 - 2,02 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 3,25 - 3,15

(m, 4H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 3,72 (bs, 2H), 4,21-4,11 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,45 (m, 3H), 7,91-7,74 (m, 2H), 9,11 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 516,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 260

5 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 260A

10 N,N-dimetil-2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 279,2 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 260B

4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)anilina

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 260A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 260C

25 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 260B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,64 (m, 7H), 7,07 (m, 3H), 3,61 (m, 8H), 3,41 (m, 4H), 2,85 (s, 6H). MS (ESI⁺) m/e 544,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 261

35 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{[3-(dimetilamino)propil](metil)amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 261A

40 N¹,N¹,N³-trimetil-N³-(4-nitrofenil)propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N¹,N¹,N³-trimetilpropano-1,3-diamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 238,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 261B

45 N¹-(3-(dimetilamino)propil)-N¹-metilbenceno-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 261A en vez del Ejemplo 183A.

50 Ejemplo 261C

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{[3-(dimetilamino)propil](metil)amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 261B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,65 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 1,88 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 503,2 (M + H)⁺.

60 Ejemplo 262

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{[2-(dimetilamino)etil](etil)amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 262A

65

N¹-etil-N²,N²-dimetil-N¹-(4-nitrofenil)etano-1,2-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N¹-etil-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 238,2 (M + H)⁺.

- 5 Ejemplo 262B
- N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N¹-etilbenceno-1,4-diamina
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 262A en vez del Ejemplo 183A.
- Ejemplo 262C
- 15 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil](etil)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 262B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (br, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,57 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 1,08 (m, 3H). MS (ESI⁺) m/e 503,1 (M + H)⁺.
- 20 Ejemplo 263
- 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(dimetilamino)etyl](metil)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 25 Ejemplo 263A
- N¹,N¹,N²-trimetil-N²-(4-nitrofenil)etano-1,2-diamina
- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N¹,N¹,N²-trimetiletano-1,2-diamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 224,1 (M + H)⁺.
- Ejemplo 263B
- N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N¹-metilbenceno-1,4-diamina
- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 263A en vez del Ejemplo 183A.
- Ejemplo 263C
- 40 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2-(dimetilamino)etil](metil)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 263B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,86 (s, 6H). MS (ESI⁺) m/e 489,1 (M + H)⁺.
- Ejemplo 264
- 50 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- Ejemplo 264A
- (S)-2-(metoximetil)pirrolidina
- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 237,1 (M + H)⁺.
- Ejemplo 264B
- 60 (S)-4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina
- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 264A en vez del Ejemplo 183A.
- 65 Ejemplo 264C

6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 264B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,12 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,98 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 502,3 (M + H) $^+$.

Ejemplo 265

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2-metilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, sustituyendo ácido acético con ácido isobutírico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 - 0,91 (m, 10H), 3,12-2,92 (m, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 4,90 - 4,74 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,47 (m, 5H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,79 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 558,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 266

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2,2-dimetilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, sustituyendo ácido acético con ácido píválico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 - 0,90 (m, 4H), 1,24 (s, 9H), 3,64 (bs, 2H), 4,87 (bs, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,48 (m, 5H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,75 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 572,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 267

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(ciclopentilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, sustituyendo ácido acético con ácido ciclopentanocarboxílico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04-0,94 (m, 4H), 1,81-1,52 (m, 8H), 3,20-3,02 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 4,87-4,77 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,75 - 7,47 (m, 5H), 7,86 - 7,72 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,80 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 584,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 268

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{{2-(1H-imidazol-4-il)etil}amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 268A

45 N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-nitroanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando 2-(1H-imidazol-4-il)etanamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e233,2 (M + H) $^+$.

50 Ejemplo 268B

N¹-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)benceno-1,4-diamina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 268A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 268C

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{{2-(1H-imidazol-4-il)etil}amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 268B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,10 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,67 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,95 (t, 2H). MS (ESI $^+$) m/e 498,2 (M + H) $^+$.

65 Ejemplo 269

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 269A

5 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-nitroanilina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 247,1 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 269B

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 269A en vez del Ejemplo 183A.

15 Ejemplo 269C

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-[(3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 269B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,10 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,56 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,14 (t, 2H). MS (ESI⁺) m/e 512,2 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 270

25 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-(tiomorfolin-4-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 270A

30 4-(4-Nitrofenil)tiomorfolina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando tiomorfolina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 225,1 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 270B

4-tiomorfolinoanilina

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 270A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 270C

45 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-(tiomorfolin-4-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 270B en vez del Ejemplo 183B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,64 (m, 7H), 7,07 (m, 3H), 3,54 (m, 4H), 2,74 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 490,2 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 271

6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{propan-2-il[2-(propan-2-ilamino)etil]amino}fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

55 Ejemplo 271A

N¹,N²-diisopropil-N¹-(4-nitrofenil)etano-1,2-diamina

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando N¹,N²-diisopropiletano-1,2-diamina en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 266,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 271B

65 N¹-isopropil-N¹-(2-(isopropilamino)etil)benceno-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 271A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 271C

5 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{propan-2-il[2-(propan-2-ilamino)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 271B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,65 (m, 7H), 7,06 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,23 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 531,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 272

15 1-(4-{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-3-carboxamida

Ejemplo 272A

20 1-(4-nitrofenil)piperidina-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A empleando piperidina-3-carboxamida en vez de bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI⁺) m/e 250,2 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 272B

1-(4-aminofenil)piperidina-3-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 272A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 272C

35 1-(4-{[6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)piperidina-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 272B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,29 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,71 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 515,2 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 273

45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con N¹-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)benceno-1,4-diamina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 5% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 - 1,56 (m, 2H) 1,55 - 1,74 (m, 2H) 1,82 - 1,97 (m, 2H) 2,00 - 2,17 (m, 2H) 2,17 - 2,27 (m, 3H) 2,83 - 3,14 (m, 3H) 5,38 - 5,68 (m, 1H) 6,47 - 6,72 (m, 2H) 7,09 (s, 1H) 7,37 (d, J =8,24 Hz, 1H) 7,50 - 7,68 (m, 3H) 7,69 - 7,84 (m, 3H) 9,05 (s, 1H) 10,57 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 549,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 274

55 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(2'-(2-metilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207, sustituyendo anhídrido acético con cloruro de isobutirilo. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,77 - 1,14 (m, 10H) 2,91 - 3,17 (m, 1H) 3,49 - 3,75 (m, 2H) 4,61 - 4,99 (m, 2H) 6,89 (s, 1H) 7,13 (s, 1H) 7,40 - 8,06 (m, 6H) 9,16 (s, 1H) 10,84 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 574,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 275

65

2-{{2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,065 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207, sustituyendo anhídrido acético con cloruro de ciclopropanocarbonilo. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,74 (d, 4 H) 1,00 (d, 4 H) 2,13 (d, 1 H) 3,46 - 3,92 (m, 2 H) 4,51 - 5,20 (m, 2 H) 6,90 (d, J =1,22 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,42 - 8,08 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 572,2 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 276

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2'-(2,2-dimetilpropanoil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título (0,055 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207, sustituyendo anhídrido acético con cloruro de pivaloílo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, gradiente de 50% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,87 - 1,09 (m, 4 H) 1,15 - 1,33 (m, 9 H) 3,62 (d, 2 H) 4,86 (d, 2 H) 6,87 (d, J =6,71 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,48 - 7,72 (m, 3 H) 7,70 - 7,86 (m, 3 H) 9,15 (s, 1 H) 10,61 - 10,98 (m, J =10,99 Hz, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 588,3 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 277

25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 277A

Terc-butiléster de ácido 3-[4-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilamino]-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridina-6-carboxílico

30 Una mixtura del Ejemplo 95C (70,0 mg, 0,193 mmol) y ácido m-cloroperroxibenzoico (52,0 mg, 0,232 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó durante 20 minutos. Se añadió a la mixtura de reacción 3-amino-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (57,9 mg, 0,232 mmol). Después de 5 horas, la mixtura de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 277B

40 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Una mixtura del Ejemplo 277A (54,6 mg, 0,097 mmol) y ácido trifluoroacético (0,075 mL, 0,970 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agitó durante una noche. Se filtraron los sólidos, se lavaron con CH_2Cl_2 , y se secaron para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,29-3,26 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,93 (bs, 1H), 9,26 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 463,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 278

50 6-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 278A

55 1-(Aliloxi)-2-cloro-3-nitrobenceno

60 A una solución de 2-cloro-3-nitrofenol (1,5 g, 8,64 mmol) en acetona se añadió carbonato de potasio (1,194 g, 8,64 mmol). Después de 5 minutos, se añadió bromuro de alilo (0,823 mL, 9,51 mmol) y la solución se calentó a refljo durante una noche. La mixtura de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 en una columna SF 40-80, en gradiente de % a 10% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI $^+$) m/z 231,1 (M+NH $_4$) $^+$.

Ejemplo 278B

65 3-(Aliloxi)-2-cloroanilina

5 A una solución del Ejemplo 278A (2 g, 10,35 mmol) en acetato de etilo (60 mL) se añadió cloruro de estaño(II) dihidratado (8,18 g, 36,2 mmol), y la mixtura se calentó a 65 °C durante una noche. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL acetato de etilo, y se añadió Na₂CO₃ 1M acuoso hasta que cesó la precipitación. El sólido se filtró a través de una compresa de tierra de diatomeas. La compresa de filtración se suspendió en acetato de etilo, se agitó durante varios minutos, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 en una columna SF 40-80, gradiente de 0% a 5% metanol/diclorometano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI⁺) m/z 164,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 278C

1-(Aliloxi)-2-cloro-3-isocianatobenceno

15 A una solución de trifosgeno (0,593 g, 1,999 mmol) en 40 mL tolueno se añadió lentamente una solución de trietilamina (1,290 mL, 9,26 mmol) y 3-(aliloxi)-2-cloroanilina (1 g, 5,45 mmol) disuelta en 10 mL de tolueno. La mixtura se calentó a 70 °C durante una noche, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con 100 mL acetato de etilo, y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El compuesto del título se utilizó rápidamente en el paso siguiente sin purificación ulterior.

20 Ejemplo 278D

3-(3-(aliloxi)-2-clorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

25 El compuesto del título (1,36 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con el Ejemplo 278C. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 en una columna SF 40-80, en gradiente de 20% a 60% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 377,0 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 278E

3-(3-(aliloxi)-2-clorofenil)-2-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 El compuesto del título (1,7 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con el Ejemplo 278D. MS (ESI⁺) m/z 361,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 278F

40 3-(3-(aliloxi)-2-clorofenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona
El compuesto del título (1,3 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con el Ejemplo 278E. MS (ESI⁺) m/z 464,4 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 278G

6-[2-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxy)fenil]-2-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título (1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con el Ejemplo 278F. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 40-120, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI⁺) m/z 400,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 278H

55 7'-(6-[2-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxy)fenil]-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il)amino)-1'H-espri[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título (0,2 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo el Ejemplo 55D con el Ejemplo 278G. El material bruto se recogió en el paso siguiente sin purificación. MS (ESI⁺) m/z 625,85 (M+H)⁺.

Ejemplo 278I

65 6-[2-cloro-3-(prop-2-en-1-iloxy)fenil]-2-(2',3'-dihidro-1'H-espri[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,2 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 278H, excepto que la reacción se diluyó con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un base libre. MS (ESI $^+$) m/z 526,2 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 278J

10 6-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido-[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 54G, sustituyendo el Ejemplo 54F con el Ejemplo 278I. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 \AA AXIA (30 mm x 75 mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con exceso HCl 2 M en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos y se filtró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 378,2 (M+H) $^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (d, J =2,37 Hz, 4 H) 3,28 (s, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 6,86 - 7,20 (m, 4 H) 7,32 (t, J =8,14 Hz, 1 H) 7,75 (d, J =32,21 Hz, 3 H) 9,12 (s, 1 H) 9,38 (s, 2 H) 10,55 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 457,1 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 279

25 2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

30 Ejemplo 279A

35 4-(aliloxi)-1-isocianato-2-metilbenceno

40 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 278C, sustituyendo el Ejemplo 278B con 4-(aliloxi)-2-metilanilina, y se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

45 Ejemplo 279B

50 3-(4-(aliloxi)-2-metilfenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

40 El compuesto del título (1,7 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1A, sustituyendo 1-cloro-2-isocianatobenceno con el Ejemplo 279A. El compuesto se utilizó en el paso siguiente sin purificación. MS (ESI $^+$) m/z 357,19 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 279C

45 3-(4-(aliloxi)-2-metilfenil)-2-cloro-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

50 El compuesto del título (1,7 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A con el Ejemplo 279B. El compuesto se utilizó en el paso siguiente sin purificación. MS (ESI $^+$) m/z 375,11 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 279D

50 3-(4-(aliloxi)-2-metilfenil)-2-(2,2-dimetoxietilamino)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

55 El compuesto del título (1,5 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1C, sustituyendo el Ejemplo 1B con el Ejemplo 279C. MS (ESI $^+$) m/z 444,4 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 279E

60 6-[2-metil-4-(prop-2-en-1-oxi)fenil]-2-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título (1,3 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C con el Ejemplo 279D. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 40-120, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 380,33 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 279F

7'-(6-[2-metil-4-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)-1'H-
espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo el Ejemplo 55D con el Ejemplo 279E. El material bruto se recogió en el paso siguiente sin purificación. MS (ESI⁺) m/z 625,85 (M+H)⁺.

Ejemplo 279G

10 2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxi-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimido-[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

15 El compuesto del título (0,076 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 54G, sustituyendo el Ejemplo 54F con el Ejemplo 279F. La purificación se realizó utilizando HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 µm 100Å AXIA (30mm × 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 mL/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mezcla se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0,97 - 1,27 (m, 4 H) 1,82 - 2,07 (m, 3 H) 3,13 - 3,40 (m, 2 H) 4,33 - 4,58 (m, 2 H) 6,66 - 6,82 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,51 - 7,91 (m, 3 H) 9,10 (s, 1 H) 9,54 (s, 2 H) 10,73 (s, 2 H). MS (ESI⁺) m/z 466,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 280

25 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 280A

2-(2,2-Difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 224B, sustituyendo el Ejemplo 224A con 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina, y utilizando 2,5 equivalentes de K₂CO₃.

Ejemplo 280B

35 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2,2-difluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 280A, respectivamente. El tratamiento acuoso se realizó antes de la purificación por HPLC (véase el protocolo de la HPLC en el Ejemplo 241). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,48 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,75 (td, J = 14,7, 3,8 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,48 (tt, J = 54,0, 3,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z 554,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 281

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido-[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 Ejemplo 281A

2-(2-Fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 224B, sustituyendo el Ejemplo 224A y 1,1-difluoro-2-iodoetano con 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina y 1-bromo-2-fluoroetano, respectivamente, y utilizando 2,5 equivalentes de K₂CO₃.

Ejemplo 281B

60 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, sustituyendo el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y Ejemplo 281A, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso

antes de la purificación por HPLC (véase el protocolo de la HPLC en el Ejemplo 241). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (s, 6H), 3,56 (bs, 2H), 3,88 - 3,67 (m, 2H), 4,62 (bs, 2H), 5,06-4,93 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,68 - 7,47 (m, 3H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 9,18 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 536,2 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 282

2-{{4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

10 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)anilina. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49 (d, 9 H) 1,81 (d, 2 H) 2,32 (d, 1 H) 2,56 - 2,75 (m, 3 H) 3,70 (d, 2 H) 7,00 (d, J =8,14 Hz, 2H) 7,10 (d, J =1,70 Hz, 1H) 7,47-7,87 (m, 6H) 9,09 (s, 1H) 10,69 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 589,2 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 283

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

20 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con (R)-1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El material purificado se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,33 (d, 2 H) 2,83 (d, 6 H) 3,27 (d, 1 H) 3,59 (d, 4 H) 6,72 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 7,10 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,44 - 7,96 (m, 6 H) 9,08 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 535,2 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 284

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[(2-(dimetilamino)etil]amino}fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título (0,05 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 en una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El material purificado se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,80 (d, 6 H) 3,23 (d, 2 H) 3,45 (d, 2 H) 6,75 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 7,10 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,53 - 7,72 (m, 3 H) 7,69 - 7,84 (m, 3 H) 9,08 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 509,2 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo 285

2-{{2'-(ciclopropilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título (0,048 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206, sustituyendo cloruro de mesilo con cloruro de ciclopropanosulfonilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95 (d, 8 H) 2,61 (d, 1 H) 3,39 (d, 2 H) 4,58 (d, 2 H) 6,88 (d, J =8,33 Hz, 1 H) 7,13 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,46 - 7,99 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 608,2 (M+H) $^+$.

50 Ejemplo 286

55 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2'-(propan-2-ilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título (0,04 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206, sustituyendo cloruro de metanosulfonilo con cloruro de propano-2-sulfonilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (d, 4 H) 1,25 (d, 6 H) 3,43 (d, 2 H) 4,57 (d, 2 H) 6,88 (d, J =9,12 Hz, 1 H) 7,13 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,41 - 7,96 (m, 6 H) 9,15 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 610,2 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 287

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

5 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 5% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El material purificado se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,94 (d, 4 H) 2,78 (d, 4H)₂,97-3,17(m,2H)7,12(d,J=1,98Hz, 1H)7,21 - 7,40 (m, 2 H) 7,51 -8,09(m,6H) 9,16 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,3 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 288

2-{{4-(2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 Ejemplo 288A

7-(4-nitrofenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,155 mL, 1,458 mmol) en DMSO se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,926 mL, 5,30 mmol) seguido por 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,326 mmol). La mixtura de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, y se enfrió a la temperatura ambiente. La mixtura de reacción se extinguíó con 75 mL agua, se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 348,1 (M+H) $^+$.

25

Ejemplo 288B

7-(4-aminofenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

30 Se preparó el Ejemplo 288A (350 mg, 1,007 mmol) y se cargaron 49 mg de Pd/C 10% en un matraz de 100 mL seguido por 5 mL metanol. El matraz se cargó luego con hidrógeno en un ciclo de vacío a partir de una botella. La reacción se agitó durante una noche, se diluyó con diclorometano, se filtró a través de tierra de diatomeas, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 318,4(M+H) $^+$.

35 Ejemplo 288C

7-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título (0,12 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espri[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con el Ejemplo 288B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI $^+$) m/z 647,35 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 288D

2-{{4-(2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título (0,11 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, sustituyendo el Ejemplo 109A con el Ejemplo 135A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (d, 4 H) 3,25 (d, 4 H) 3,80 (d, 4 H) 7,12 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,51 - 8,01 (m, 6 H) 8,90 (s, 2 H) 9,14 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 547,2 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 289

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Ejemplo 289A

1-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)pirrolidina

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo 2-(trifluorometil)pirrolidina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 261,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 289B

4-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)anilina

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 289A en vez del Ejemplo 183A.

Ejemplo 289C

10 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 289B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,19 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,59 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,61 (M, 1H), 3,23 (q, 1H), 2,11 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 526,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 290

20 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-iloxi)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 203C sustituyendo 4-(4-aminofenoxy)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en vez del Ejemplo 203B. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,33 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 7,04 (m, 3H), 4,51 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 488,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

25 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 203C sustituyendo 4-(4-aminobencil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en vez del Ejemplo 203B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,39 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,58 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,39 (m, 2H). MS (ESI⁺) m/e 486,3 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 292

35 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

40 Ejemplo 292A

50 5-(4-nitrofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrole-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo hexahidropirrolo[3,4-c]pirrole-2(1H)-carboxilato de terc-butilo por bis(2-metoxietil)amina.

Ejemplo 292B

55 5-(4-aminofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrole-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 292A en vez del Ejemplo 183B.

55 Ejemplo 292C

60 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 203C empleando el Ejemplo 292B en vez del Ejemplo 203B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90° C) δ 10,18 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,60 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (d, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,10 (m, 4H). MS (ESI⁺) m/e 499,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 293

1-(4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-N-metilmetano-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C sustituyendo N-(4-aminobencil)metanosulfonamida hidrocloruro en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,42 (br d, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,59 (d, 3H). MS (ESI $^+$) m/e 496,1 (M + H) $^+$.

Ejemplo 294

10 4-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N,N-diethylbencenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando 4-amino-N,N-diethylbencenosulfonamida en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,01 (br s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 3,18 (q, 4H), 1,05 (t, 6H). MS (ESI $^+$) m/e 524,2 (M + H) $^+$.

Ejemplo 295

20 2-{{2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina por el Ejemplo 227A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,15 - 0,50 (m, 4 H) 2,04 - 2,20 (m, 1 H) 2,58 - 2,87 (m, 2 H) 2,92 - 3,22 (m, 2 H) 3,52 - 3,72 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 1 H) 7,14 - 7,31 (m, 1 H) 7,49 - 7,71 (m, 3 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 9,13 (s, 1 H) 10,63 - 10,80 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 518,2 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 296

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con el Ejemplo 257A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,67 (d, 2 H) 2,87 (d, 2 H) 3,09 (d, 2 H) 3,58 (d, 1 H) 4,44 (d, 2 H) 7,11 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,22 (d, J =7,93 Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 3 H) 7,69 - 7,86 (m, 3 H) 9,14 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 524,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 297

45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con el Ejemplo 258A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,73-1,01 (m, 3 H) 1,29 - 1,56 (m, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 2 H) 2,58 - 2,79 (m, 2 H) 2,87 - 3,21 (m, 2 H) 3,42 - 3,63 (m, 1 H) 6,97 - 7,29 (m, 2 H) 7,37 - 7,85 (m, 7 H) 9,14 (s, 1 H) 10,48 - 10,94 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 298

55 2-{{4-(2-acetil-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título (0,05 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 288D. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,66 - 1,94 (m, 7 H) 3,02 - 3,22 (m, 4 H) 3,47 - 3,63 (m, 2 H) 3,77 - 3,90 (m, 2 H) 6,81 - 7,26 (m, 3 H) 7,40 - 8,01 (m, 6 H) 9,10 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 589,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 299

65

6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[2-(metilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B en vez del Ejemplo 288D. El material bruto se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,67 - 1,94 (m, 4 H) 2,95 - 3,09 (m, 3 H) 3,07 - 3,18 (m, 4 H) 3,58 - 3,74 (m, 4 H) 6,74 - 7,27 (m, 3 H) 7,37 - 8,01 (m, 6 H) 9,10 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 625,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 300

7'-{[6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-metil-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida

Una solución del Ejemplo 228 (0,075 g, 0,134 mmol), metilcarbamato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (0,035 g, 0,201 mmol), trietilamina (0,093 mL, 0,669 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción lentamente. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se purificaron por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 241) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,07 - 0,95 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,47 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 545,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 301

7'-{[6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-N-(propan-2-il)-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 300, sustituyendo metilcarbamato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo con 2-isocianatopropano. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (s, 4H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 4H), 7,84 (bs, 1H), 9,13 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 573,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 302

6-(2,6-Diclorofenil)-2-({2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,015 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con el Ejemplo 281A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (d, 6 H) 2,79 (d, 2 H) 3,67 (d, 2 H) 4,59 (d, 2 H) 7,12 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,27 - 7,55 (m, 2 H) 7,53 - 7,87 (m, 5 H) 9,14 (s, 1 H) 10,75 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 552,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 303

6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[6-(metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3,3]hept-2-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 304D. El material bruto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,99 (d, 3 H) 3,96 (d, 4 H) 4,09 (d, 4 H) 6,53 (d, J = 8,14 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,42 - 7,98 (m, 6 H) 9,08 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 597,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 304

2-{[4-(2,6-diazaspiro[3,3]hept-2-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 304A

6-(4-nitrofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288A, sustituyendo 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo con 2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo, sal mono-oxalato. MS (ESI $^+$) m/z 320,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 304B

6-(4-aminofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título (0,35 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288B, empleando el Ejemplo 288A con el Ejemplo 304A. MS (ESI⁺) m/z 290,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 304C

10 6-(4-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}fenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con el Ejemplo 304B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 10% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI⁺) m/z 619,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 304D

20 2-{{[4-(2,6-diazaspiro[3,3]hept-2-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A con el Ejemplo 304C, excepto que la mixtura de reacción se diluyó con 100 mL acetato de etilo y las fases orgánicas se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado solution, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 3,85 - 4,04 (m, 4 H) 4,04 - 4,24 (m, 4 H) 5,54 (d, J=8,33 Hz, 2 H) 7,10 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,38 - 7,92 (m, 7 H) 9,08 (s, 1 H) 10,67 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 519,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

30 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

35 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con el Ejemplo 259A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El compuesto se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 1,99 (d, 4 H) 3,10 (d, 2 H) 3,33 (d, 5 H) 4,10 (d, 1 H) 7,13 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,45 - 8,04 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,89 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 532,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

40 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

45 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con el Ejemplo 256A. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El compuesto se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 1,99 - 2,44 (m, 2 H) 3,19 - 3,64 (m, 6 H) 3,63 - 3,80 (m, 2 H) 4,05 - 4,35 (m, 1 H) 5,34 - 5,69 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,51 - 7,99 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 550,2 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 307

55 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 Ejemplo 307A

65 *terc*-butil7-{{[6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilate

El compuesto del título (0,42 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. El compuesto final se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con diclorometano/acetato de etilo. MS (ESI⁺) m/z 606,01 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 307B
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 10 El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A con el Ejemplo 307A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 1,37 (d, 6 H) 3,22 (d, 2 H) 4,28 (d, 2 H) 7,14 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,42 - 8,02 (m, 7 H) 9,17 (s, 1 H) 9,48 - 9,70 (m, 2 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 506,2 (M+H)⁺.
- 15 Ejemplo 308
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 20 Ejemplo 308A
 4-[(4-[(6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il)amino]fenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 25 El compuesto del título (0,15 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con 4-(4-aminofenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. El compuesto final se trituró a partir de la mixtura de reacción bruta con diclorometano/acetato de etilo. MS (ESI⁺) m/z 620,95 (M+H)⁺.
- 30 Ejemplo 308B
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 35 El compuesto del título (0,14 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A con el Ejemplo 308A. La sal de TFA se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1,46 - 1,75 (m, 2 H) 1,96 - 2,17 (m, 2 H) 2,84 - 3,14 (m, 2 H) 3,21 - 3,38 (m, 2 H) 6,92 (s, 2 H) 7,11 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 7,41 - 7,91 (m, 6 H) 8,69 (d, J=38,48 Hz, 2 H) 9,10 (s, 1 H) 10,71 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 521,3 (M+H)⁺.
- 40 Ejemplo 309
 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 123B, empleando el Ejemplo 123A y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina con el Ejemplo 95C y 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina, respectivamente. Se realizó un tratamiento acuoso antes de la purificación por HPLC. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,12 - 1,89 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 4H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,22 (m, 3H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,90 - 7,71 (m, 3H), 9,14 (bs, 1H). MS (ESI⁺) m/z 504,3 (M+H)⁺.
- 50 Ejemplo 310
 2-[(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 55 Ejemplo 310A
 6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 160A y Ejemplo 160B, empleando el Ejemplo 123A y 7'-amino-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con el Ejemplo 95C y 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 160A.

Ejemplo 310B

2-[(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, empleando el Ejemplo 228 con el Ejemplo 310A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,26 - 2,19 (m, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 4,80-4,78 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 3H), 7,85 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 532,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 311

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(ciclopropilcarbonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, empleando el Ejemplo 228 y ácido acético con el Ejemplo 310A y ácido ciclopropanocarboxílico, respectivamente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 - 0,70 (m, 4H), 1,32 - 1,18 (m, 6H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 3,54 (s, 0,7H), 3,74 (s, 1,3H), 4,71 (s, 1,3H), 4,99 (s, 0,7H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,15 (m, 7H), 9,15 (s, 1H), 10,80 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 558,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 312

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 172, empleando el Ejemplo 160B con el Ejemplo 310A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (s, 6H), 3,01 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,22 (m, 7H), 9,15 (s, 1H), 10,83 (bs, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 568,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 313

2-[(4-(2,6-diazaspiro[3,4]oct-2-il)fenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 313A

2-(4-nitrofenil)-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,48 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288A, sustituyendo 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo con 2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI $^+$) m/z 334,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 313B

2-(4-aminofenil)-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288B, empleando el Ejemplo 288A con el Ejemplo 313A. MS (ESI $^+$) m/z 304,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 313C

2-(4-[(6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-2-il)amino]fenil)-2,6-diazaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,12 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-espri[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con el Ejemplo 313B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 25-40, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI $^+$) m/z 635,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 313D

2-[(4-(2,6-diazaspiro[3,4]oct-2-il)fenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidolo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título (0,1 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A con el Ejemplo 313C y la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL acetato de etilo. Las fases orgánicas de lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua, y salmuera, se sacaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron

para proporcionar el compuesto del título como la base libre. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,18 (d, 2 H) 3,16 (d, 4 H) 3,79 (d, 4 H) 6,54 (d, J =8,14 Hz, 2 H) 7,10 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,38 - 7,92 (m, 7 H) 8,98 - 9,16 (m, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 533,3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 314

2-{{4-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 314A

10 2-(4-nitrofenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,5 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288A, sustituyendo 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo con 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. MS (ESI $^+$) m/z 348,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 314B

20 2-(4-aminofenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,4 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 288B, empleando el Ejemplo 288A con el Ejemplo 314A. MS (ESI $^+$) m/z 317,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 314C

25 2-(4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,12 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109A, sustituyendo 7'-amino-1'H-30 espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de terc-butilo con el Ejemplo 314B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. MS (ESI $^+$) m/z 647,26 (M+H) $^+$.

Ejemplo 314D

35 2-{{4-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título (0,12 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 109B, empleando el Ejemplo 109A con el Ejemplo 314C, excepto que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La emulsión resultante se filtró y el sólido se puso aparte. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El sólido del paso de filtración se añadió a lo anterior y el material se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 (d, 4 H) 3,02 (d, 4 H) 3,61 (d, 4 H) 6,51 (d, J =8,48 Hz, 2 H) 7,09 (d, J =2,03 Hz, 1 H) 7,36 - 8,01 (m, 6 H) 8,48 (s, 2 H) 9,08 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 547,3 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 315

6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

50 El compuesto del título (0,08 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con (S)-1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El compuesto purificado se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietil-éter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mezcla se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,30 (d, 2 H) 2,82 (d, 6 H) 3,26 (d, 1 H) 3,65 (d, 2 H) 3,99 (d, 1 H) 6,72 (d, J =8,33 Hz, 2 H) 7,10 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,43 - 7,91 (m, 6 H) 9,08 (s, 1 H) 10,52 - 10,80 (m, 2 H). MS (ESI $^+$) m/z 535,3 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 316

6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(hidroxiacetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 241, empleando el Ejemplo 228 y ácido acético con el Ejemplo 310A y ácido 2-hidroxiacético, respectivamente.

Ejemplo 317

5 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida

10 A una suspensión de Ejemplo 310A (0,070 g, 0,124 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió trietilamina (0,069 mL, 0,497 mmol) y (terc-butoxicarbonil){[4-(dimetilimino)piridin-[4H]-il]sulfonil}azanide (US2007/0149512, 0,037 g, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,49 mmol). Despues de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético.

15 Ejemplo 318

20 2-[(2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

25 El compuesto del título (0,075 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 307B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 25-40, en gradiente de 0% a 6% metanol/diclorometano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16 - 1,36 (m, 6 H) 2,04 - 2,22 (m, 3 H) 3,39 - 3,59 (m, 2 H) 4,51 - 4,92 (m, 2 H) 7,01 - 7,20 (m, 1 H) 7,30 - 8,06 (m, 7 H) 9,05 - 9,32 (m, 1 H) 10,51 - 11,00 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 548,3 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo 319

30 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

35 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 307B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a 100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (d, 6 H) 3,00 (d, 3 H) 3,16 (d, 2 H) 4,38 (d, 2 H) 7,13 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,35 - 7,95 (m, 7 H) 9,16 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 584,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 320

40 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{2-(etilsulfonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

45 El compuesto del título (0,07 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 307B y cloruro de metanosulfonilo con cloruro de etanosulfonilo. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente de 40% a 70% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12 - 1,46 (m, 9H) 3,16 (d, 4H) 4,44 (d, 2H) 7,13 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,28 - 8,05 (m, 7H) 9,16 (s, 1H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 598,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 321

50 2-{{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

55 El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 308B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 25-40, en gradiente de 0% a 6% metanol/diclorometano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (d, 2 H) 1,95 (d, 4 H) 2,78 (d, 1 H) 3,16 (d, 1 H) 3,49 (d, 1 H) 3,81 (d, 1 H) 4,23 (d, 1 H) 5,52 (d, J =8,14 Hz, 1 H) 6,68 (d, J =8,82 Hz, 2 H) 7,09 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,48 - 7,68 (m, 3 H) 7,71 - 7,82 (m, 3 H) 9,05 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 563,4 (M+H) $^+$.

Ejemplo 322

60 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{4-[(1-metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

65 El compuesto del título (0,02 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 308B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, en gradiente 40% a

100% acetato de etilo/hexano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 - 1,64 (m, 2 H) 1,74 - 2,19 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 5H) 3,35 - 3,51 (m, 1 H) 3,44 - 3,65 (m, 2 H) 5,56 (s, 1 H) 6,68 (d, J =8,33 Hz, 2 H) 7,09 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,50 - 7,69 (m, 2 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 9,06 (s, 1 H) 10,58 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 599,2 (M+H) $^+$.

- 5 Ejemplo 323
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{[4-(9-metil-3,9-diazaspiro[5,5]undec-3-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 10 El compuesto del título (0,11 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-(9-metil-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il)anilina. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 25-40, 4% metanol/diclorometano con una pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El material purificado se disolvió en metanol, se trató con un exceso de 2M HCl en dietiléter y se agitó hasta que comenzó a formarse un sólido. La mixtura se diluyó con éter, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,80 (d, 10 H) 2,74 (d, 3 H) 3,06 (d, 2 H) 3,27 (d, 2 H) 7,13 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 7,40 - 8,11 (m, 9 H) 9,17 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 589,4 (M+H) $^+$.
- 15 Ejemplo 324
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-({4-[6-(metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3,4]oct-2-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 20 El compuesto del título (0,045 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 313D. El material bruto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (d, 2 H) 2,94 (d, 3 H) 3,46 (d, 2 H) 3,79 (d, 4 H) 6,54 (d, J =8,73 Hz, 2 H) 7,09 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,36 - 7,89 (m, 6 H) 9,08 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 611,3 (M+H) $^+$.
- 25 Ejemplo 325
 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 30 Ejemplo 325A
 (S)-2-(4-nitrofenil)octahidropirrolo[1,2-a]pirazina
- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183A sustituyendo (S)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina por bis(2-metoxietil)amina. MS (ESI $^+$) m/e 248,2 (M + H) $^+$.
- 40 Ejemplo 325B
 (S)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)anilina
- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183B empleando el Ejemplo 325A en vez del Ejemplo 183B. MS (ESI $^+$) m/e 218,2 (M + H) $^+$.
- 50 Ejemplo 325C
 6-(2-Clorofenil)-2-({4-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 183C empleando el Ejemplo 325B en vez del Ejemplo 183B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°) δ 10,28 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,53 (m, 3H), 3,51 (m, 9H), 2,14 (m, 4H). MS (ESI $^+$) m/e 513,3 (M + H) $^+$.
- 60 Ejemplo 326
 6-(2,6-Diclorofenil)-2-(4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 65 El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con 4-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)anilina, sal de bis-HCl. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 12-24, 4% metanol/diclorometano con una

pequeña cantidad de hidróxido de amonio durante 30 minutos. El compuesto se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,85 - 2,36 (m, 3 H) 2,71 - 2,90 (m, 3 H) 3,03 - 3,21 (m, 1 H) 3,21 - 3,40 (m, 2 H) 3,98 - 4,48 (m, 3 H) 6,48 - 6,87 (m, 2 H) 7,11 (s, 1H) 7,43 - 7,93 (m, 7 H) 9,09 (d, J =1,59 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 10,71 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 547,3 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 327

10 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-{{[2-(dimetilamino)etil](etil)amino}fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

15 El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N¹-etilbenceno-1,4-diamina. El material bruto se purificó utilizando un Analogix 280 con una columna SF 15-12 (en un gradiente de 0% a 4% metanol/diclorometano durante 30). El sólido se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (d, 3 H) 2,86 (d, 6 H) 3,20 (d, 2 H) 3,37 (d, 2 H) 3,64 (d, 2 H) 6,89 (d, J =8,14 Hz, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,38 - 8,03 (m, 6 H) 9,09 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 10,43 - 10,81 (m, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 537,2 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 328

20 6-(2,6-Diclorofenil)-2-[(4-{{propan-2-il}[2-(propan-2-ilamino)etil]amino}fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

25 El compuesto del título (0,025 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 150, sustituyendo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina con N¹-isopropil-N¹-(2-(isopropilamino)etil)benceno-1,4-diamina. El material bruto se purificó utilizando un Analogix 280 con una columna SF 15-12 (gradiente de 0% a 4% metanol/diclorometano durante 30). El compuesto purificado se disolvió en metanol, se trató con 2M HCl en dietil-éter durante 20 minutos, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,42 (m, 12H) 3,11-3,31 (m, 2 H) 3,39 - 3,57 (m, 4 H) 6,72 (s, 2 H) 7,10 (d, J =1,98 Hz, 1H) 7,48 (s, 1 H) 7,55 - 7,72 (m, 3 H) 7,70 - 7,85 (m, 3 H) 9,08 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 565,3 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo 329

35 2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

40 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 111B. La cromatografía se realizó en un Analogix 280 con una columna SF 25-40, utilizando un gradiente de 0% a 7% metanol/diclorometano durante 30 minutos. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,04 - 2,16 (m, 3 H) 2,66 - 2,96 (m, 2 H) 3,55 - 3,78 (m, 2 H) 4,51 - 4,79 (m, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,23 (d, J =8,33 Hz, 1 H) 7,52 - 7,92 (m, 6 H) 9,16 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,3 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 330

45 6-(2,6-Diclorofenil)-2-{{[2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

50 El compuesto del título (0,09 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 206 sustituyendo el Ejemplo 109B con el Ejemplo 122. La trituración del material bruto con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,86 - 3,08 (m, 5 H) 3,46 (t, J =5,95 Hz, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 7,12 (d, J =1,98 Hz, 1 H) 7,24 (d, J =8,73 Hz, 1 H) 7,54 - 7,91 (m, 6 H) 9,17 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 556,2 (M+H) $^+$.

55 Ejemplo 331

55 2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

60 El compuesto del título (0,085 g) se preparó como se describe en el Ejemplo 207 empleando el Ejemplo 109B con el Ejemplo 122. Se filtró el material sólido del tratamiento para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,10 (s, 3 H) 2,65 - 3,04 (m, 2 H) 3,68 (t, J =5,93 Hz, 2 H) 4,61 (d, J =15,60 Hz, 2 H) 7,10 (d, J =1,70 Hz, 1 H) 7,22 (d, J =8,14 Hz, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 3 H) 7,71 - 7,84 (m, 3 H) 9,12 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 520,3 (M+H) $^+$.

65 Ejemplo 332

65 6-(2-Clorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tione

Ejemplo 332A

4-(2-Clorofenil)-8-metilsulfanil-4H-3,4,7,9,9b-pentaaza-ciclopenta[a]naftalene-5-tione

5 Una solución del Ejemplo 1D (0,730 g, 2,123 mmol) y reactivo de Lawesson's (0,515 g, 1,274 mmol) en tolueno (40 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mixtura de reacción se concentró y se purificó en una columna 40 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1 a 4:6) para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 332B

6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tione

15 Una mixtura del Ejemplo 332A (100,0 mg, 0,278 mmol), 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (106 mg, 0,556 mmol) y 1 gota de N,N-dimetilformamida en acetonitrilo (4 mL) se calentó a 180 °C durante 180 minutos en un reactor microondas Biotage. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 (s, 3H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,79 - 7,62 (m, 3H), 7,98 - 7,83 (m, 1H), 9,51 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 503,1 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 333

6-(2-Clorofenil)-5-imino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina

25 Se añadió NH₃ 7M en metanol (10 mL) al Ejemplo 332B (4,98 mg, 6,81 μ mol) en un reactor de acero inoxidable de 25 mL. La mixtura se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 3,95 - 3,80 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 7,80 - 7,64 (m, 5H), 7,86-7,83 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 9,46-9,43 (m, 1H).
30 MS (ESI $^+$) m/z 486,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 334

35 6-(2-Clorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tione

40 Una mixtura del Ejemplo 332A (126 mg, 0,35 mmol) y 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (133 mg, 0,70 mmol) se calentó en estado puro a 140°C durante 4,5 horas. La mixtura de reacción se trató con acetato de etilo y se lavó con saturado NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, y se purificó en una columna 12 g utilizando el sistema ISCO Companion flash eluyendo con metanol/acetato de etilo (5:95 a 10:90) seguido por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,49 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 4H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 502,1 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 335

6-(2-Clorofenil)-5-imino-N-(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina

50 7M NH₃ en metanol (12 mL) se añadió al Ejemplo 334 (10,5 mg) en un reactor de acero inoxidable de 25 mL. La mixtura se agitó durante 8 horas a 75 °C. La mixtura de reacción se concentró y se purificó por HPLC (véase el protocolo en el Ejemplo 1F) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,43 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,64-3,27 (m, 2H), 4,68-4,40 (m, 2H), 7,22 (bs, 1H), 7,82 - 7,57 (m, 5H), 7,87-7,84 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,55 - 9,48 (m, 1H). MS (ESI $^+$) m/z 485,2 (M+H) $^+$.

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando métodos similar es un los descritos en los Ejemplos 1-335.

Ejemplo 336

60 6-(3-Fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 337

65 6-(3-Clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

- 5 Ejemplo 338
6-(2,4-Dimetoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 10 Ejemplo 339
6-(2-Clorofenil)-2-{{5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 15 Ejemplo 340
6-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 20 Ejemplo 341
2-{{4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-[2-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 25 Ejemplo 342
Ácido 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}benzoico
- 30 Ejemplo 343
2-[(4-Bromofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 35 Ejemplo 344
6-(3-Metoxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 40 Ejemplo 345
2-{{4-(1,4-Diazepan-1-il)-3-metilfenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- 45 Ejemplo 346
2-{{4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 50 Ejemplo 347
6-(2-Clorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 55 Ejemplo 348
6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- 60 Ejemplo 349
6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- Ejemplo 350
6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,8-naftiridin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- Ejemplo 351
6-(2-Clorofenil)-2-{{4-(1,8-naftiridin-2-il)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona
- Ejemplo 352
6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona
- Ejemplo 353

2-{{3-Cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 354

5 6-(2-Clorofenil)-2-{{3-cloro-4-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 355

10 6-(2-Clorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5 (6H)-tona

Ejemplo 356

15 2-{{7-{{6-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]metil}benzonitrilo

Ejemplo 357

20 6-(2-Clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(4-propoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 358

25 6-(2-Clorofenil)-2-{{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 359

30 6-(2-Clorofenil)-2-[(4-{2-[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 360

35 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[2-(morpholin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 361

40 6-(2-Clorofenil)-2-{{4-[2-(6-metilquinolin-2-il)etil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5 (6H)-ona

Ejemplo 362

Ensayo de Wee1:

45 Se ensayó la quinasa Wee1 utilizando un ensayo de fijación del equilibrio de fluorescencia resuelto en el tiempo con monitorización del desplazamiento de una sonda de quinasa ATP-competitiva marcada con Verde Oregón rápidamente reversible (N-(2-(2-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidroxiciclobutil)tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)fenil)-piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)-2',7'-difluoro-3',6'-dihidroxi-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-5-carboxamida por inhibidores de Wee1 competitivos. Se mezcló la quinasa Wee1 marcada con GST (Carnabio #05-177, concentración final 2 nM) con la sonda fluorescente (concentración final 300 nm, $K_d = 137$ nM) y anticuerpo anti-GST marcado con terbio (concentración final 1 nM, Invitrogen #PV3551) y luego con inhibidor (0,003 a 10 micromolar) en un volumen final de 18 μ L de tampón de quinasa (HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 μ M, 0,0075% Triton X-100, DTT 1 mM, 2% DMSO), se incubó (1 hora) hasta permitir el alcance del equilibrio y se midió la fluorescencia resuelta en el tiempo utilizando un lector de placas Envision (Perkin Elmer; ex = 337 nM, em = 495/520 nM).

55 La Tabla 1 presenta los datos de inhibición de la enzima (K_i) para compuestos ilustrativos. En la Tabla 1, "A" representa un K_i menor que 10 nM, (B) representa una K_i comprendido entre 10 nM y 100 nM, y "C" representa un K_i mayor que 100 nM.

Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
1	A	182	A
2	B	183	B
3	C	184	A

Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
4	A	185	A
5	B	186	A
6	A	187	A
7	B	188	A
8	A	189	B
9	A	190	A
10	A	191	A
11	B	192	B
12	A	193	A
13	A	194	A
14	A	195	A
15	B	196	A
16	B	197	A
17	C	198	A
18	B	199	A
19	B	200	A
20	B	201	A
21	A	202	A
22	A	203	A
23	C	204	A
24	C	205	A
25	A	206	A
26	B	207	A
27	B	208	A
28	B	209	A
29	A	210	A
30	A	211	B
31	B	212	A
32	A	213	A
33	A	214	A
34	A	215	A
35	A	216	A
36	B	217	B
37	A	218	B
38	A	219	A
39	B	220	B
40	A	221	B
41	B	222	B
42	B	223	A
43	B	224	A

Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
44	A	225	A
45	B	226	A
46	B	227	A
47	B	228	A
48	B	229	A
49	B	230	A
50	A	231	B
51	A	232	B
52	A	233	B
53	A	234	A
54	B	235	A
55	A	236	A
56	B	237	A
57	B	238	A
58	B	239	A
59	B	240	A
60	A	241	A
61	A	242	A
62	A	243	A
63	B	244	A
64	A	245	A
65	A	246	A
66	A	247	A
67	A	248	A
68	B	249	A
69	B	250	A
70	A	251	A
71	A	252	A
72	A	253	A
73	A	254	B
74	A	255	A
75	A	256	A
76	A	257	A
77	C	258	A
78	A	259	A
79	A	260	A
80	B	261	A
81	A	262	A
82	B	263	A
83	B	264	B

Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
84	A	265	A
85	A	266	A
86	A	267	A
87	B	268	A
88	A	269	A
89	B	270	A
90	A	271	A
91	A	272	B
92	A	273	A
93	A	274	A
94	A	275	A
95	A	276	A
96	A	277	B
97	A	278	A
98	B	279	A
99	A	280	B
100	A	281	A
101	A	282	A
102	A	283	A
103	A	284	A
104	A	285	A
105	A	286	A
106	A	287	A
107	A	288	A
108	A	289	B
109	A	290	A
110	A	291	A
111	A	292	A
112	A	293	B
113	A	294	B
114	A	295	A
115	A	296	A
116	A	297	A
117	B	298	A
118	A	299	A
119	A	300	A
120	A	301	A
121	A	302	A
122	A	303	A
123	A	304	A

Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
124	A	305	A
125	A	306	A
126	A	307	A
127	A	308	A
128	A	309	A
129	A	310	A
130	A	311	A
131	A	312	A
132	A	313	A
133	A	314	A
134	A	315	A
135	A	316	A
136	A	317	A
137	A	318	A
138	A	319	A
139	A	320	A
140	A	321	A
141	A	322	A
142	B	323	A
143	A	324	A
144	A	325	A
145	A	326	A
146	A	327	A
147	A	328	A
148	A	329	A
149	A	330	A
150	A	331	A
151	A	332	A
152	A	333	A
153	A	334	A
154	A	335	A
155	A	336	B
156	A	337	C
157	A	338	C
158	A	339	C
159	B	340	C
160	A	341	C
161	A	342	C
162	B	343	B
163	A	344	C

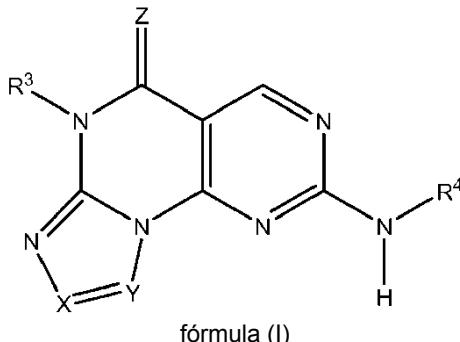
Ejemplo	Inhibición de Wee-1	Ejemplo	Inhibición de Wee-1
164	A	345	B
165	A	346	B
166	A	347	C
167	B	348	C
168	A	349	B
169	A	350	B
170	B	351	B
171	A	352	B
172	A	353	C
173	A	354	C
174	A	355	A
175	A	356	B
176	A	357	B
177	A	358	B
178	A	359	B
179	A	360	B
180	A	361	B
181	B		

Aunque la presente invención se ha descrito con cierto detalle por vía de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica, a la vista de la doctrina de esta invención, que pueden hacerse ciertos cambios y modificaciones en la misma sin desviarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 1, Un compuesto de la fórmula (I):

5



en donde

X es No CR¹;

Yes No CR²;

Z es O, S, o NH;

R¹ es H o C₁₋₆-alquilo;

R² es H o C₁₋₆-alq

R^3 es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{3-8} -cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde (a) el C_{1-8} -alquilo o C_{2-8} -alquenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NSO_2R^a$, y $-SO_2NR^bR^c$, y (b) el C_{3-8} -cicloalquilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, C_{2-6} -alquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ y $-SO_2NHNRe$.

3(0)F
R⁴ es

(a) fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R^5 : o

(b) monocíclico, bicíclico, o tricíclico heterociclico de 5-16 miembros, en donde el heterociclico está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

25

R^5 , en cada aparición, es independientemente CN , NO_2 , halo, C_{1-6} -alquilo, OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)NR^{hR^i}$, $C(O)OR^9$, NR^{hR^i} , $NR^hC(O)R^9$, $S(O)_2R^9$, $NR^hS(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^hR^i$, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, en donde el C_{1-6} -alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN , halo, hidroxi, $S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquilo), C_{1-6} -alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, $-NH_2$, $-NHCl_{1-6}$ -alquilo, y $-N(C_{1-6}$ -alquilo) $_2$; en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más R^7 ;

30

R^6 , en cada aparición, es independientemente CN, NO₂, halo, C₃₋₈ cicloalquilo, OR^j, SR^j, C(O)R^j, C(O)NR^kR¹, C(O)OR^j, NR^kR¹, NR^kC(O)R^j, S(O)₂R^j, NR^kS(O)₂R^j, o S(O)₂NR^kR¹, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂; en donde el heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, heteroarilo, bencilo, y C₁₋₆-alquilo;

40

R^7 , en cada aparición, es independientemente CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)₂R^m, NRⁿS(O)₂R^m, o S(O)₂NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo;

50

R^a , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, arilo, C_{3-8} cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

50 R^b y R^c, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

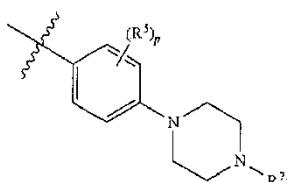
R^d , en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

55 R^e y R^f, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo;

- 5 R⁹, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo);
- 10 R^h y Rⁱ, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquilo, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -C(O) C₁₋₆-alquilo, -S(O)₂C₁₋₆-alquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquilo)₂, y -N(C₁₋₆-alquil)(C₃₋₈-cicloalquilo);
- 15 R^j, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 20 R^k y R^l, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 25 R^m y Rⁿ, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 30 R^o y R^p, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 35 R^q y R^r, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 40 R^s y R^t, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo constituido por H, C₁₋₆-alquilo, arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; en donde el C₁₋₆-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, -NH₂, -NHCl₆-alquilo, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, y en donde el arilo, C₃₋₈ cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-hidroxialquilo, hidroxi, o xo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-haloalcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₆-alquilo), y N(C₁₋₆-alquilo)₂;
- 45 5. o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma; con la salvedad de que dicho compuesto no es 6-(2,6-dimetilfenil)-2-((4-(4-metil-1-piperazinil)fenil)amino)imidazo[1,2-a]imidazo[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona.
- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (I) en donde X es CR¹ e Y es CR².
3. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (I) en donde X es N e Y es CR².
4. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (I) en donde X es N e Y es N.
- 55 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de la fórmula (I) en donde R³ es C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquenilo o C₃₋₈-cicloalquilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de la fórmula (I) en donde R³ es arilo, en donde el arilo se selecciona del grupo constituido por fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y tetrahidronaftilo, en donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, -OC₁₋₆-alquilo, y -OC₁₋₆-haloalquilo.
- 60 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de la fórmula (I) en donde R⁴ es fenilo, en donde el fenil está sustituido con heterocicloalquil y opcionalmente uno o dos R⁵, en donde R⁵ es halo, C₁₋₆-alkil, C₁₋₆-haloalquilo, o OR⁹, en donde el heterocicloalquil está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R'; en donde R⁷

es CN, NO₂, halo, oxo, C₁₋₆-alquil, aril, C₃₋₈ cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, OR^m, SR^m, C(O)R^m, C(O)NRⁿR^o, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NRⁿR^o, NRⁿR^o, NRⁿC(O)R^m, S(O)R^m, S(O)NRⁿR^o, S(O)R^m, NRⁿS(O)R^m, o OS(O)NRⁿR^o, en donde el C₁₋₆-alkil está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por CN, halo, hidroxi, C₁₋₆-alcoxi, heterocicloalquil, cicloalquil, aril, heteroaril, -NH₂, -NHCl₆-alkil, y -N(C₁₋₆-alquilo)₂, en donde el aril, C₃₋₈ cicloalquil, heteroaril, y heterocicloalquil, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, y C₁₋₆-alquilo.

5 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde
10 R³ es fenilo, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, halógeno, y -OR^d;
R⁴ es



15 R⁵ es halo, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, u OR^g; y
p es 0 ó 1,

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁴ es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo, en donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, o indanilo están sustituidos opcionalmente con uno o más R⁵.

20 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁴ es heterociclico bicíclico de 7-11 miembros, en donde el heterociclico está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁴ es heterociclico tricíclico de 10-15 miembros, en donde el heterociclico está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶.

25 12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por
6-(2-clorofenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
2-anilino-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-(piridin-4-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
30 6-(2-clorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-ciclohexilfenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
35 6-(2-clorofenil)-2-[(4-(piperidin-1-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-(morfolin-4-il)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
40 2-[(1-Acetyl-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
2-[(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]amino)-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-metilfenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)-6-[2-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
45 6-(2-metoxifenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
50 7-[(6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo;
6-(2-clorofenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-alil-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

55 6-ciclohexil-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-9-metil-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)pirimido[5,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona;
4-(2-clorofenil)-8-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)pirimido[5,4-e]tetrazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[(4-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il]fenil]amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
60 3-[(4-(4-[(6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino)piperazin-1-il]methyl)benzonitrilo;

2-{{3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-fenilimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2-cloro-4-metilfenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-ciclohexilbenzamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(dietfilamino)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)benzamida;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-etylbenzamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(piridin-4-il)benzamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[3-(dietfilamino)propoxi]-3-fluorofenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-chlorofenil)-2-{{2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-hidroxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 2-{{4-aminofenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)acetamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)ciclopentanocarboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-4-35 hidroxiciclohexanocarboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida;
 N-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)piridina-4-carboxamida;
 6-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 2-{{4-[4-(3-clorobencil)piperazin-1-il]fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-hidroxifenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espido[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(morpholin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-imidazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2-clorofenil)-2-{{3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2-clorofenil)-2-({3-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-({3-metoxi-4-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-({3-cloro-4-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(hidroximetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-il)metil}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1H-pirazol-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-difluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-clorofenil)-2-{{3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-hidroxi-3-metilfenil)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-ilamino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 40 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(ciclohexilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(2-etylbutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-(hidroximetil)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{3-metil-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{2-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)metil}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-fluorofenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-(ciclopropilmetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(tiofen-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(piperidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 2-{{3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-metoxi-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-il)amino]-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2, 6-diclorofenil)-2-{{3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[3-(dietilamino)propoxi]-3-fluorofenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[(1S,4S)-2,5-diazabaciclo[2.2.1]hept-2-il]fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3-fluoro-4-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propan-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(2-etyl-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-clorofenil)-2-{{2-[4-(1H-imidazol-1-il)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-[(1-bencilpiperidin-4-il)metil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-[(2-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(pirrolidin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(morfolin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}-6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 2-{{4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(propan-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 (3aS,10aS)-8-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-2,3,3a,5,10,10a-hexahidropirrolo[3,4-c][1]benzazepin-4(1H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 2-(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[bis(2-metoxietil)amino]fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-clorofenil)-2-[(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{3-(morpholin-4-il)propil}amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil}amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de 4-(dimetilamino)ciclohexilo;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-indazol-5-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 40 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3S)-3-(propan-2-il)piperazin-1-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-{{1-[1-(dimetilamino)-3-metilbutil]ciclobutil}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-{{4-metil-2-(metilamino)-1,3-tiazol-5-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{6-(piperazin-1-il)piridin-3-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-indazol-6-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de (1R)-octahidro-2H-quinolizin-1-ilo;
 50 50 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de 2-[ciclopropil(metil)amino]etilo;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-{{[(1R,5S)-7-etyl-3,7-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il]carbonil}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-6-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-{{octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-

5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-({4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-6-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[4-(acetilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-(2,6-diclorofenil)}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoato de metilo;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3,5-dicloro-4-(piperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-oxo-3-(propan-2-il)-1,3-tiazolidin-2-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(5-metil-4-oxo-1,3-tiazolidin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-7-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2,2-difluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(2-fluoroetil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dietilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 3-[4-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)piperazin-1-il]propanonitrilo;
 3-[(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)ciclopropil]amino]propanonitrilo;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(2-dimetilamino)etil]amino}fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 1-(4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)piperidina-4-carboxamida;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(morpholin-4-il)piperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(4-dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil}amino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-[4-(dimetilamino)ciclohexil]benzamida;
 4-{{6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 2-[(2'-acetil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(ciclopropilcarbonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2'-(metilsulfonil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2-(morpholin-4-yl)ethyl)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-yl)pirrolidin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(4-(dimethylamino)propyl)piperazin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2R)-2-(methoxymethyl)pirrolidin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 1-(4-[(6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-yl)amino]fenil)-N,N-diethylpiperidina-3-carboxamida;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(3-(2-oxopirrolidin-1-yl)propyl)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-[(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-yl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-yl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-[(2-fluoroethyl)amino]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-[(2-fluoroethyl)amino]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-[(2-fluoroethyl)amino]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(propylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(propylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(pirrolidin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2-(dimethylamino)ethyl)piperazin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2-(dimethylamino)ethyl)(ethyl)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-[(4-[(2S)-2-(methoxymethyl)pirrolidin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 1-(4-[(6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-yl)amino]fenil)piperidina-3-carboxamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[(2-(1-methylpirrolidin-2-yl)ethyl)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-[(2-methylpropanoyl)-2',3'-dihydro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-[(2-cyclopentylcarbonoyl)-2',3'-dihydro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-[(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-[(4-(tiomorpholin-4-yl)fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4-[(propan-2-yl)2-(propan-2-ylamino)ethyl]amino)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 1-(4-[(6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-yl)amino]fenil)piperidina-3-carboxamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-[(2-methylpropanoyl)-2',3'-dihydro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-[(2-cyclopentylcarbonoyl)-2',3'-dihydro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2,2-difluoroethyl)-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(2-(2-fluoroethyl)-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-[(4-(1,4'-bipiperidin-1-yl)fenil)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[(3R)-3-(dimethylamino)pirrolidin-1-yl]fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;

ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{{2-(dimetilamino)etil}amino}fenil)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{2'-(ciclopropilsulfonil)}-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2'-(propan-2-ilsulfonil)}-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-iloxi)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-ilmetil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 14-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}fenil)-N-
 15 metilmetanosulfonamida;
 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N,N-dietilbencenosulfonamida;
 2-{{2-(ciclopropilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-[(2-fluoroetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(propilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 2-{{4-(2-acetil-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[2-(metilsulfonil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-metil-1'H-
 30 espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida;
 7-{{6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-N-(propan-2-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(2-fluoroetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[6-(metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona};
 45 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(piperidin-4-ilamino)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}-6-(2-cloro-6-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(ciclopropilcarbonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 50 2-{{4-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(hidroxiacetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 7-[6-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il]amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida;
 2-{{2-acetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(etilsulfonil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(1-metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil}amino]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 65

6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-(9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undec-3-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[6-(metilsulfonil)-2,6-diazaspiro[3.4]oct-2-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(2-dimetilamino)etil](etil)amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{4-[(4-{propan-2-il}[2-(propan-2-ilamino)etil]amino}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 15 2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-{{2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 2-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 6-(2-clorofenil)-5-imino-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina;
 25 6-(2-clorofenil)-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 6-(2-clorofenil)-5-imino-N-(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-amina;
 6-(3-fluorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(3-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-dimetoxifenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{5-(4-ethylpiperazin-1-il)piridin-2-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-[2-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 ácido 4-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}benzoico;
 2-[(4-bromofenil)amino]-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-metoxi-2-metilfenil)-2-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{4-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilfenil}amino}-6-(2,6-diclorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}-6-(propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(trifluorometil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1,3-tiazol-4-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1,3-tiazol-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-(1,8-naftiridin-2-il)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-{{3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil}amino}-6-(2-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(2-clorofenil)-2-{{3-cloro-4-(piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidina-5(6H)-tiona;
 2-{{7-{{6-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-2-il}amino}-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il}metil}benzonitrilo;
 50 6-(2-clorofenil)-2-{{4,4-dimetil-2-(4-propoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(morpholin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona; y
 6-(2-clorofenil)-2-{{4-[2-(6-metilquinolin-2-il)etil]fenil}amino}imidazo[1,2-a]pirimido[5,4-e]pirimidin-5(6H)-ona.

13. El compuesto de la reivindicación 3 seleccionado del grupo constituido por

6-(2-clorofenil)-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirimido[5,4-e]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona; y

6-(2-clorofenil)-9-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirimido[5,4-e]triazolo[4,3-a]pirimidin-5(6H)-ona.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento del cáncer por disminución del volumen del tumor en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de[a]dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.