

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 640**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/US2013/027265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13707095 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2817308**

54 Título: **Inhibidores de cinasas de tipo piridopirimidinona**

30 Prioridad:

23.02.2012 US 201261602163 P

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

24.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOODS, KEITH;
MASTRACCHIO, ANTHONY;
LAI, CHUNQIU;
GANDHI, VIRAJKUMAR B y
PENNING, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 606 640 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 de cinasas de tipo piridopirimidinona

Campo de la invención

5 Esta invención está relacionada con compuestos que inhiben la actividad de la cinasa Wee-1, métodos para preparar los compuestos, composiciones que contienen los compuestos y los compuestos para su uso en métodos de tratamiento.

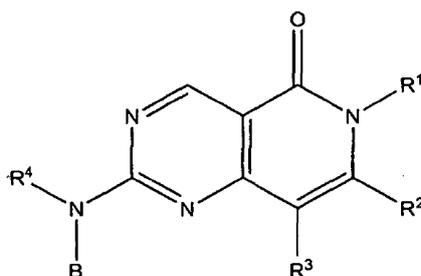
Antecedentes de la invención

10 Con el fin de experimentar una división celular correcta, las células eucariotas deben replicar fielmente su genoma y a continuación, segregarse correctamente sus cromosomas en dos células hijas. Este proceso de división celular, también denominado el ciclo celular, es un proceso en etapas que está gobernado por puntos de control para garantizar la integridad genómica. Tras completar la replicación del ADN (fase S), la célula entra en una fase de crecimiento (fase G2) antes de entrar en la mitosis para la segregación cromosómica (fase M). Un regulador clave de la mitosis es la cinasa Cdk1 (también denominada Cdc2) (Nurse, P. (1990) Universal control mechanism regulating onset of M-phase. *Nature* 344, 503-508). La activación de Cdk1 conlleva el inicio de la mitosis y su posterior inactivación inicia la salida de la mitosis. Cdk1 es activada por la unión de la ciclina A o la ciclina B. Los dos complejos, ciclina A-Cdk1 y ciclina B-Cdk1, sirven 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 desencadena la inactivación de Cdk1, lo que conlleva la salida de la mitosis y la entrada en la fase de crecimiento (G1) antes de comenzar una nueva ronda del ciclo celular (Glotzer, M., *et al.* (1991) Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. *Nature* 349, 132-138). Además de las ciclinas, Cdk1 también está regulada por Wee1, una tirosina-cinasa atípica que fosforila Cdk1 en la tirosina 15 (Y15) e inactiva 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 tyrosine kinase. *Science* 257, 1955-1957). Wee1 es un regulador negativo crucial de Cdk1 y actúa en el punto de control de la fase G2-M para garantizar que la replicación del ADN se ha completado y que el genoma no está dañado antes de entrar en la mitosis (O'Connell, *et al.* (1997) Chk1 is 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 conllevar la entrada prematura en la mitosis, lo que conlleva una catástrofe mitótica y la muerte celular (Stumpff, J., *et al.* (2004) Drosophila Wee1 kinase regulates Cdk1 and mitotic entry during embryogenesis. *Curr Biol* 14, 2143-2148). Además, muchos tipos de cáncer son defectuosos en sus puntos de control de la fase G1 y dependen de los puntos de control de la fase 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 control de la fase G2-M y sensibiliza las células tumorales al daño del ADN, especialmente tumores que han perdido su punto de control de la fase G1 debido a una deficiencia de 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 provocar selectivamente la muerte de las células cancerosas que son defectuosas en otros puntos de control del ciclo celular y a la vez no afectar a los tejidos normales que pueden activar otros puntos de control del ciclo celular. Por lo tanto, los inhibidores de Wee1 con un peso molecular bajo serían beneficiosos en la intervención terapéutica en el cáncer y otros trastornos proliferativos celulares.

Compendio de la invención

La presente invención tiene numerosas realizaciones. Por lo tanto, una realización de esta invención está relacionada con compuestos que tienen la fórmula (I)



fórmula (I)

donde B, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen posteriormente y sus subconjuntos.

También se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable combinados con un portador farmacéuticamente adecuado.

- 5 Una realización se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Otra realización está relacionada con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) para su uso en un método para reducir el volumen tumoral en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o
10 sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Esta descripción detallada está destinada únicamente para que otros expertos en la técnica se familiaricen con la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, de manera que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según sea más adecuado para los requisitos de un
15 uso particular.

Abreviaturas y definiciones

A menos que se defina de manera diferente en la presente, los términos y expresiones científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados con los que los interpretan normalmente los expertos en la técnica. El significado y alcance de los términos y expresiones debería ser claro, sin embargo, en
20 caso de alguna ambigüedad latente, las definiciones que se proporcionan en la presente prevalecerán sobre cualquier definición extrínseca o de un diccionario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se afirme lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como también otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Respecto al uso de las palabras y expresiones "comprender", "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluidas las reivindicaciones), los solicitantes señalan que a menos
25 que el contexto requiera lo contrario, esas palabras se utilizan sobre la base y la noción clara de que se han de interpretar con carácter inclusivo, en vez de exclusivo, y que los solicitantes pretenden que cada una de estas palabras se interprete de acuerdo con esta solicitud de patente, incluidas las reivindicaciones posteriores. Cuando una variable aparece en más de una ocasión en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualesquiera otras fórmulas de la presente, su definición en cada caso es independiente de su definición en los
30 demás casos. Las combinaciones de sustituyentes son admisibles únicamente si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción.

Se pretende que se sobreentienda que se mantienen las valencias adecuadas en todas las combinaciones de la presente, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos izquierdos y que los restos divalentes se dibujan de izquierda a derecha.

Los siguientes términos, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, tienen el significado que se indica:

40 El término "alquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene normalmente entre 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, entre 1 y aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, entre 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono y en otra realización, entre 1 y aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo.

El término "alqueno" (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente entre 2 y aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, entre 2 y aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, entre 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono y en otra realización, entre 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

El término "alquino" (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente entre 2 y aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, entre 2 y aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, entre 2 y aproximadamente 6 átomos de carbono y en otra realización, entre 2 y aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

5 El término “carbociclilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir “cicloalquilo”), cíclico parcialmente saturado (es decir, “cicloalqueno”) o completamente insaturado (es decir, “arilo”) que contiene entre 3 y 14 átomos de carbono anulares (los “átomos anulares” son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular con un único anillo (monocíclico) o policíclicos.

10 Un carbociclilo puede ser una estructura con un único anillo, el cual contiene normalmente entre 3 y 8 átomos anulares, más normalmente entre 3 y 6 átomos anulares e incluso más normalmente entre 5 y 6 átomos anulares. Los ejemplos de tales carbociclicos con un único anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Como alternativa, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclicos policíclicos incluyen carbociclicos con puente, condensados y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, dos anillos diferentes tienen un átomo en común. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es el espiropentanilo. En un carbociclilo con puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclicos con puente incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantanilo. En un sistema carbociclilo con anillos condensados, dos o más anillos pueden estar condensados entre sí, de manera que los anillos compartan un enlace común. Los ejemplos de carbociclicos con dos o tres anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo y decalinilo.

20 El término “cicloalquilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado cíclico que contiene entre 3 y 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo puede ser un único anillo de carbono, el cual contiene normalmente entre 3 y 8 átomos de carbono anulares y más normalmente entre 3 y 6 átomos anulares. Los ejemplos de cicloalquilos con un único anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclicos con puente, condensados y espirocíclicos.

25 El término “arilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono anulares. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, únicamente es necesario que un anillo del sistema policíclico sea insaturado mientras que el anillo o los anillos restantes pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

30 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (p. ej., alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo) está indicado por el prefijo “C_x-C_y”, donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así pues, por ejemplo, “alquilo C₁-C₆” se refiere a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Para ser más ilustrativos, cicloalquilo C₃-C₈ se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono anulares.

35 El término “hidrógeno” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno y se puede representar como -H.

El término “hidroxi” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a -OH.

El término “carboxi” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a -C(O)-OH.

El término “amino” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a -NH₂.

40 El término “halógeno” o “halo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un radical flúor (que se puede representar como -F), un radical cloro (que se puede representar como -Cl), un radical bromo (que se puede representar como -Br) o un radical yodo (que se puede representar como -I).

45 Si un sustituyente se describe como “sustituido”, un radical que no es hidrógeno ocupa el lugar de un radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Así pues, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical que no es hidrógeno ocupa el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar esto, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical fluoro y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos radicales fluoro. Se debe reconocer que, si existe más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se afirme lo contrario).

50 Si un sustituyente se describe como “sustituido opcionalmente”, el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si se describe que un sustituyente está sustituido opcionalmente con hasta un número particular de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales que no son hidrógeno o en hasta el número máximo de posiciones adecuadas en el sustituyente, lo que sea menor. Así pues, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido opcionalmente con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente con hasta únicamente tantos radicales que no son hidrógeno

como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar esto, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar esto aún más, si el nitrógeno de un amino se describe como sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, entonces un nitrógeno de un amino primario estará sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno de un amino secundario estará sustituido opcionalmente con hasta únicamente 1 radical que no es hidrógeno.

Esta solicitud de patente utiliza los términos “sustituyente” y “radical” indistintamente.

El prefijo “halo” indica que el sustituyente al cual se une el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el cual al menos un radical hidrógeno ha sido reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe reconocer que, si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se afirme lo contrario).

El prefijo “perhalo” indica que cada radical hidrógeno del sustituyente al cual se une el prefijo ha sido reemplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno del sustituyente ha sido reemplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo normalmente identificará el radical halógeno. Así pues, por ejemplo, el término “perfluoro” se refiere a que cada radical hidrógeno del sustituyente al cual se une el prefijo ha sido sustituido con un radical flúor. Para ilustrar esto, el término “perfluoroalquilo” se refiere a un sustituyente alquilo donde un radical flúor ocupa el lugar de cada radical hidrógeno.

El término “carbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-$.

El término “aminocarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-NH_2$.

El término “oxo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $(=O)$.

El término “oxi” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente éter y se puede representar como $-O-$.

El término “alquilhidroxi” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-alquil-OH$.

El término “alquilamino” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-alquil-NH_2$.

El término “alquiloxi” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir, $-O-$ alquilo. Los ejemplos de un sustituyente de este tipo incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

El término “alquilcarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-alquilo$.

El término “aminoalquilcarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-alquil-NH_2$.

El término “alquiloxicarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-O-alquilo$.

El término “carbociclicarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-carbociclilo$.

De manera similar, el término “heterociclicarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-heterociclilo$.

El término “carbociclicilalquilcarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-alquilcarbociclilo$.

De manera similar, el término “heterociclicilalquilcarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-alquilheterociclilo$.

El término “carbocicliciloxicarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-O-carbociclilo$.

El término “carbociclicilalquiloxicarbonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a $-C(O)-O-alquilcarbociclilo$.

El término “tio” o “tia” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente tioéter, es decir, un sustituyente éter donde un átomo de azufre divalente ocupa el lugar del átomo de oxígeno del éter. Un sustituyente de este tipo se puede representar como $-S-$. Por ejemplo, este “alquil-tio-alquilo” se refiere a alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

El término “tio” o “sulfhidrilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo y se

puede representar como –SH.

El término “(tiocarbonilo)” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo donde el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un azufre. Un sustituyente de este tipo se puede representar como –C(S)-.

El término “sulfonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a –S(O)₂-.

5 El término “aminosulfonilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a –S(O)₂-NH₂.

El término “sulfinilo” o “sulfóxido” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a –S(O)-.

10 El término “heterociclilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a una estructura anular saturada (es decir “heterocicloalquilo”), parcialmente saturada (es decir, “heterocicloalquenilo”) o completamente insaturada (es decir, “heteroarilo”) que contiene un total de 3 a 14 átomos anulares. Al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre) y los átomos anulares restantes se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heterociclilo puede ser una estructura anular con un único anillo (monocíclica) o policíclica.

15 Un heterociclilo puede ser un único anillo, el cual normalmente contiene entre 3 y 7 átomos anulares, más normalmente entre 3 y 6 átomos anulares y aún más normalmente entre 5 y 6 átomos anulares. Los ejemplos de heterociclilos con un único anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluidos 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluidos 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 (incluidos piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluidos 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluidos 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluidos 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluidos 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

20 Como alternativa, un heterociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen heterociclilos con puente, condensados y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, dos anillos diferentes tienen un átomo en común. En un heterociclilo con puente, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. En un heterociclilo condensado, dos o más anillos pueden estar condensados entre sí, de modo que dos anillos compartan un enlace común. Los ejemplos de heterociclilos con anillos condensados que contienen dos o tres anillos incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluidos pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo, o pirido[4,3-*b*]-piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos con anillos condensados incluyen heterociclilos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluidos quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluidos cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluidos cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluidos 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo) y bencisoxazinilo (incluidos 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).

30 El término “heterocicloalquilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo saturado.

35 El término “heteroarilo” (solo o combinado con otro u otros términos) se refiere a heterociclilo aromático que contiene entre 5 y 14 átomos anulares. Un heteroarilo puede ser un único anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares 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 anulares de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purínilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo.

40 Un prefijo unido a un sustituyente multi componente únicamente se aplica al primer componente. Para ilustrar esto, el término “alquil cicloalquilo” contiene dos componentes alquilo y cicloalquilo. Así pues, el prefijo C₁-C₆- en (alquil C₁-C₆)cicloalquilo quiere decir que el componente alquilo del alquil cicloalquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆- no describe el componente cicloalquilo. Para ilustrar esto aún más, el prefijo “halo” en haloalquiloalquilo indica que únicamente el componente alquilo del sustituyente alquiloalquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si como alternativa, o de manera adicional, la sustitución con halógeno ocurriera en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces como “alquiloalquilo sustituido con halógeno” en

lugar de "haloalquiloalquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno ocurriera únicamente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría entonces como "alquiloalquilo".

Los términos y la expresión "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

5 Los términos y la expresión "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o evitar que un sujeto adquiera una enfermedad. Tal como se utiliza en la presente, "prevenir", "que previene" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de la enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad.

10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando que es suficiente para prevenir el desarrollo de uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando o aliviarlos en cierta medida.

15 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para incrementar o reducir la actividad o función de una cinasa. La "modulación", tal como se utiliza en la presente en sus diversas formas, pretende abarcar el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con una cinasa. Los inhibidores de cinasas son compuestos que, p. ej., se unen, bloquean la estimulación total o parcialmente, reducen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o disminuyen de manera regulada la transducción de señales. Los activadores de cinasas son compuestos que, p. ej., se unen, estimulan, incrementan, abren, activan, facilitan, favorecen la activación, sensibilizan o aumentan de manera regulada la transducción de señales.

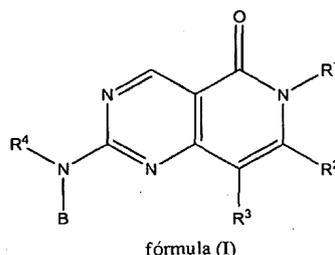
20 El término "composición", tal como se utiliza la presente, se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser dañinos para el receptor de esta.

25 El "sujeto" se define en la presente para incluir animales tales como mamíferos incluidos, sin carácter limitante, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En las realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Compuestos

Realizaciones de Fórmula (I)

30 En una realización, la presente invención se refiere, en parte, a una clase de compuestos que tiene una estructura de fórmula (I),



donde

B es

35 (a) cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido con uno o más R⁵;

o

(b) un heterociclilo de 5-16 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

40 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, aril(alquil C₁₋₆-), (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆-) o heteroaril(alquil C₁₋₆-); donde el alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈ de R¹, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, -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^bNR^c; y (b) el cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo de R¹, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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;

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril(alquil C₁₋₆)-, cicloalquil(alquil C₁₋₆)-, heteroaril(alquil C₁₋₆)-, heterocicloalquil(alquil C₁₋₆)-, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹ o -(alquil C₁₋₄)-NR¹⁰R¹¹, donde el alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ de R³, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆ y donde el cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de R³, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y -NR⁹R¹¹;

o R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un anillo arilo o heterocíclico de 5-8 miembros, donde el anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵, cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱR^k, C(O)ORⁱ, NRⁱR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, S(O)₂NRⁱR^k, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril(alquil C₁₋₆)-, cicloalquil(alquil C₁₋₆)-, heteroaril(alquil C₁₋₆)- o heterocicloalquil(alquil C₁₋₆)-; donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más R¹²;

R⁶, cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₄)heterocicloalquil-, -(alquil C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂, OR¹, SR¹, C(O)R¹, C(O)NR^mRⁿ, C(O)OR¹, NR^mRⁿ, NR¹C(O)R^m, S(O)₂R¹, NR^mS(O)₂R¹ o S(O)₂NR^mRⁿ;

R⁷, cada vez que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R⁸ y R⁹, cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R¹⁰ y R¹¹, cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R¹², cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, SR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p, NR^qS(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r;

R^a, cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^b y R^c, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^d, cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^e y R^f, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^g y R^h, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

Rⁱ, cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂; y donde el cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

5 R^j y R^k, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ y donde el arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

10 R^l, cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y donde el arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 R^m y Rⁿ, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y -N(alquilo C₁₋₆)₂ y donde el arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

20 R^p, cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo; y

R^q y R^r, cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En una realización de fórmula (I), R¹ es alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, CN, NO₂, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^e, -NR^bR^c, -NR^bC(O)R^a, -NHC(O)NHR^b, -C(O)NR^bR^c, -NHSO₂R^a y -SO₂NR^bNR^c. En otra realización de fórmula (I), R¹ es alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈, donde el alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, CH₂CH=CHCH₂ o -CH₂CH₂CH=CH₂.

35 En una realización de fórmula (I) R¹ es cicloalquilo C₃₋₉, arilo o heteroarilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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^c, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e y -SO₂NHNR^e.

40 En otra realización de fórmula (I), R¹ es un heteroarilo monocíclico de 4-8 miembros, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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^c, -NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^c y -SO₂NHNR^e. En otra realización, el heteroarilo no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R¹ 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.

50 En otra realización de fórmula (I), R¹ es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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.

55 En otra realización de fórmula (I), R¹ es fenilo, donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, -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^bNR^c. En otra

realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

5 En otra realización de fórmula (I), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 -SO₂NHR^e. En otra realización de fórmula (I), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ es fenilo. En otra realización, R¹ es fenil(alquil C₁₋₃)-. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, -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^bNR^c. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

15 En otra realización de fórmula (I), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 -SO₂NHR^e.

En otra realización de fórmula (I), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ no está sustituido.

En una realización de fórmula (I), R² es hidrógeno.

20 En una realización de fórmula (I), R³ es hidrógeno o halo.

En otra realización de fórmula (I), R³ es alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆. En otra realización de fórmula (I), es alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ no está sustituido. En otra realización, el alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ está sustituido con uno, dos o tres halo.

En una realización de fórmula (I), R³ es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂.

30 En una realización de fórmula (I), R³ es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización más de fórmula (I), R³ es fenilo.

35 En otra realización de fórmula (I), R³ es un heteroarilo monocíclico de 4-8 miembros o un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, el heteroarilo no está sustituido. En otra realización más de fórmula (I), R³ 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 otra realización más de fórmula (I), R³ es benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzofurilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotipiranilo, benzotriazolilo o benzopirazolilo.

45 En una realización de fórmula (I), R³ es C(O)R⁷, C(O)NR⁸R⁹ o C(O)OR⁷, donde R⁷ cada vez que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo; y donde R⁸ y R⁹, cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo. En una realización de fórmula (I), R³ es C(O)R⁷ o C(O)OR⁷, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En otra realización más, R³ es C(O)NR⁸R⁹, donde R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

50 En una realización de fórmula (I), R³ es o -(alquil C₁₋₄)-NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ es H y R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo.

En una realización de fórmula (I), R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un anillo arilo o heteroarilo de 5-8 miembros, donde el anillo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -

NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, el anillo no está sustituido.

5 En una realización de fórmula (I), R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un anillo de fenilo, donde el anillo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, el anillo de fenilo no está sustituido.

En una realización de fórmula (I), R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un anillo de piridilo, donde el anillo de piridilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, el anillo de piridilo no está sustituido.

10 En una realización de fórmula (I), R⁴ es hidrógeno.

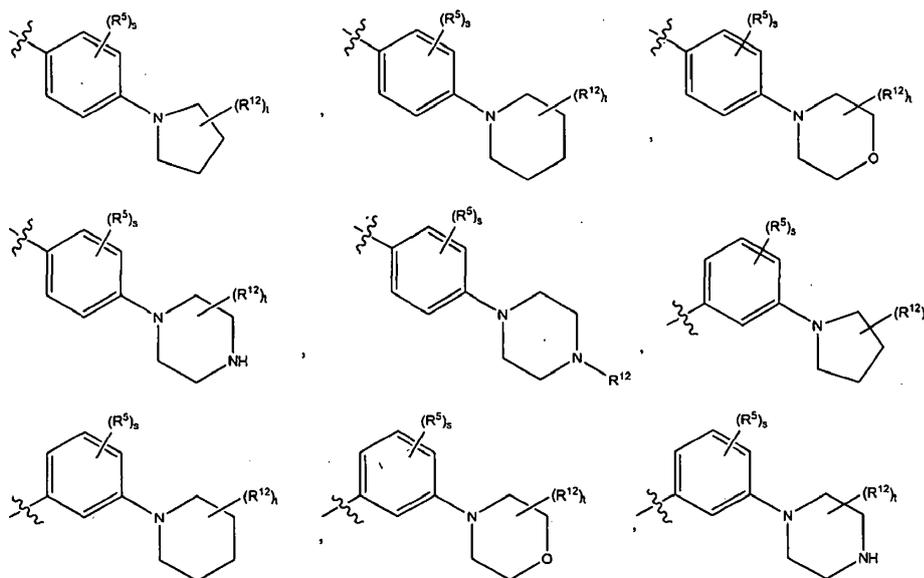
En una realización de fórmula (I), B es cicloalquilo C₃₋₈, donde el cicloalquilo C₃₋₈ está sustituido con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NR^kR^k, C(O)ORⁱ, NR^kR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NR^kR^k.

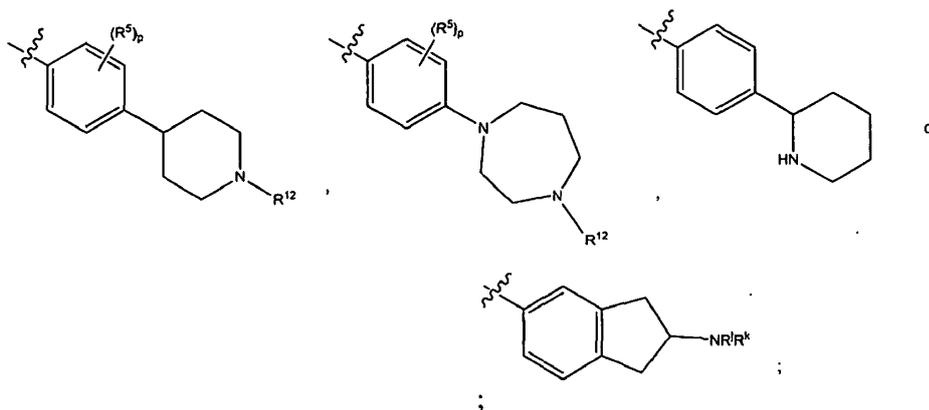
15 En otra realización de fórmula (I), B es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NR^kR^k, C(O)ORⁱ, NR^kR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NR^kR^k.

20 En una realización de fórmula (I), B es fenilo sustituido con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (I), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵ y R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(alquil C₁₋₆)- o heteroarilo, donde el cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^p, NR^qR^q, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^q. En otra realización más de fórmula (I), R¹² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o C(O)R^p; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈.

25 En una realización de fórmula (I), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, donde R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u ORⁱ, donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^p, NR^qR^q, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^q. En otra realización más, el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y el heterocicloalquilo se selecciona a partir del grupo constituido por azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, diazepano y hexahidropirrol[1,2-a]pirazino-2(1H)ilo.

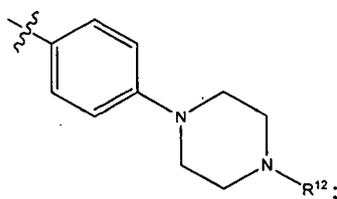
30 En otra realización de fórmula (I), B es





donde R^5 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u OR^t ; s es 0 o 1; R^{12} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^p , $C(O)R^p$, $C(O)NR^qR^r$, $C(O)OR^p$, NR^qR^r , $NR^qC(O)R^p$, $S(O)_2R^p$ o $S(O)_2NR^qR^r$; y t es 0 o 1.

5 En una realización de fórmula (I), B es



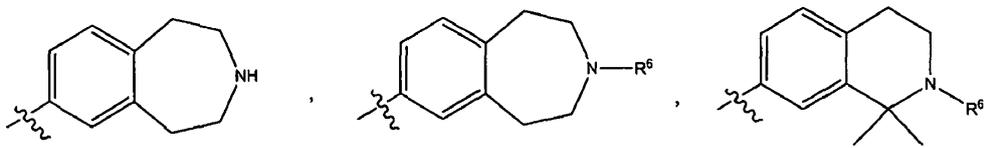
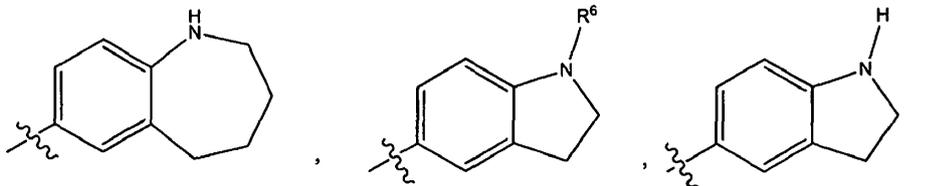
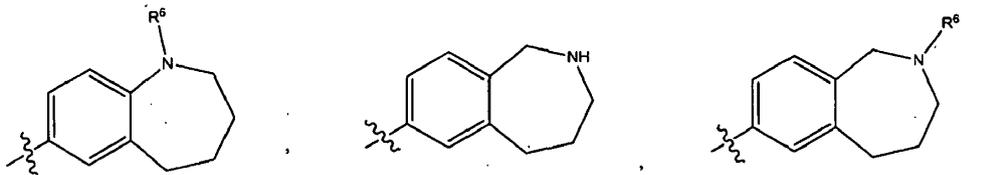
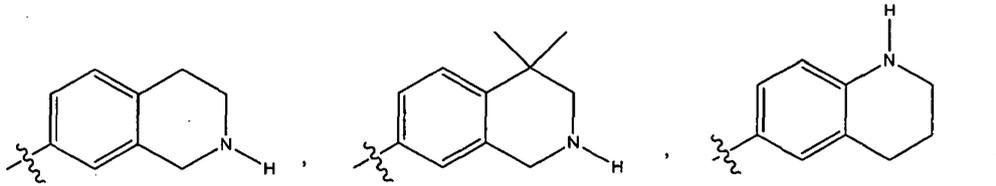
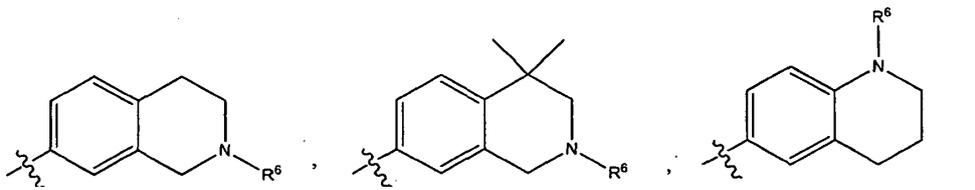
y R^{12} es alquilo C_{1-6} .

En una realización de fórmula (I), B es un heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo de 5-7 miembros.
 10 En otra realización más de fórmula (I), B es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización más de fórmula (I), B 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, B no está sustituido.
 15 En otra realización, B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NR^mR^n o $S(O)_2R^1$.

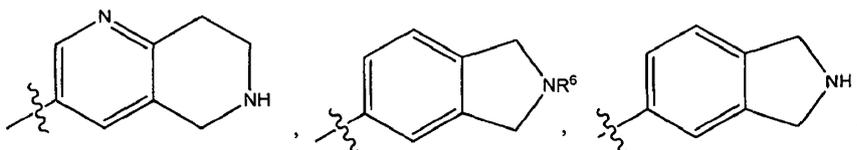
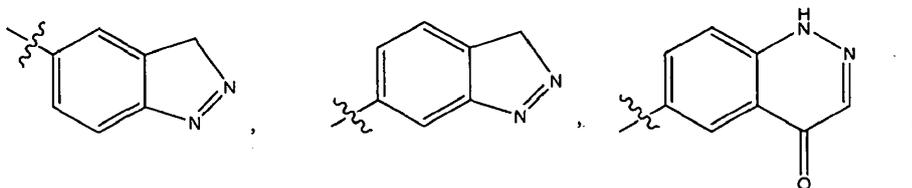
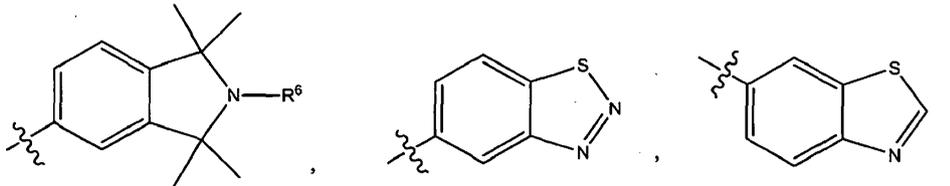
En una realización de fórmula (I), B es un heterociclilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalqueno bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización más, B es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, bencpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopiranilo, sulfona de dihydrobenzotiopiranilo, dihydrobenzopiranilo, dihydrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo o tienotienilo. En una realización de fórmula (I), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NR^mR^n o $S(O)_2R^1$.

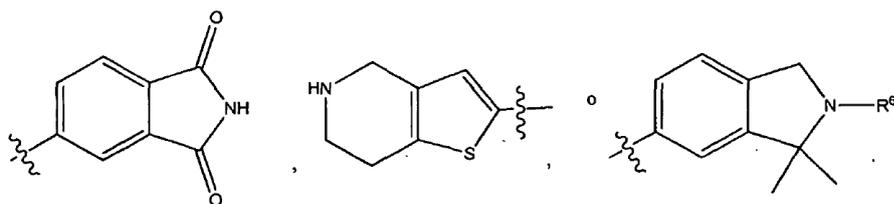
En una realización de fórmula (I), B es un heterociclilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalqueno tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de fórmula (I), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (I), B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NR^mR^n o $S(O)_2R^1$.

35 En una realización de fórmula (I), B es

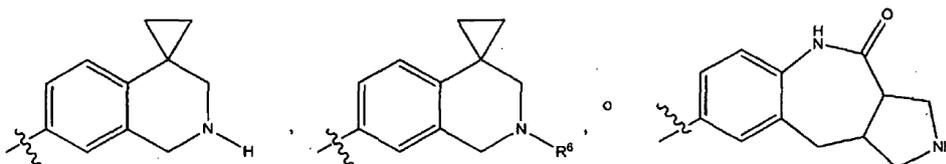


5





En otra realización de fórmula (I), B es



Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (I), por ejemplo:

- 5 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;
- 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-6-fenil-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;
- 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-bencil-*N*-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxamida;
- 6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;
- 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;
- 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;
- 6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-bromo-6-(2,6-difluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(3-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 2-[[2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]metil]benzoniitrilo;
- 6-(2-clorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(4-*tert*-butilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 6-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- [2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]acetato de etilo;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-[(fenilamino)metil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

- 8-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
8-(1*H*-bencimidazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
5 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carbaldehído;
6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
10 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6,8-dimetil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
15 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
20 8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
8-(ciclopent-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
8-bromo-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
25 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona;
2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona;
6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
30 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
35 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

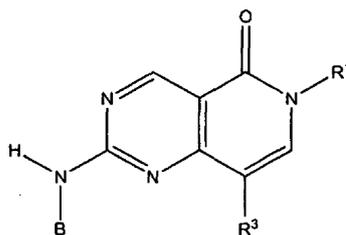
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il}amino}-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il}amino}-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 30 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-{{2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-{{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 40 6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-

- d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 5 6-(2-cloro-6-metilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfanil]fenil]amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]fenil]amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(quinolin-8-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-clorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metilpirido(4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-6-(naftalen-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metil-6-(naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,5-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 4-cloro-3-[8-metil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo;
- 25 4-cloro-3-[2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metil-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo;
- 6-{{2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il]amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil]sulfanil]-*N*-metilacetamida;
- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1'*H*-isoindol-5-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

- 8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 2-[(4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfonil]-*N*-metilacetamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 5 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 2-[(4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfonil]-*N*-metilacetamida;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 10 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 15 6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1-hidroxietil)-2-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 5-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 20 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*cis*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2-cloro-6-hidroxifenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 25 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona; o
 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-({2-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

Realizaciones de Fórmula (II)

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



fórmula (II)

donde R^1 , R^2 y B son tal como se han descrito en la fórmula (I).

- 5 En una realización de fórmula (II), R^1 es alquilo C_{1-8} o alqueniilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alqueniilo C_{2-8} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de fórmula (II), R^1 es alquilo C_{1-8} o alqueniilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alqueniilo C_{2-8} no está sustituido. En otra realización más de fórmula (II), R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH=CHCH_2$ o $-CH_2CH_2CH=CH_2$.
- 10 En otra realización de fórmula (II), R^1 es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO_2 , $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ y $-SO_2NHNR^e$.
- 15 En otra realización de fórmula (II), R^1 es fenilo, donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C_{1-6} .
- 20 En otra realización de fórmula (II), R^1 es aril(alquil C_{1-6})-, donde el arilo de R^1 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO_2 , $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ y $-SO_2NHNR^e$. En otra realización de fórmula (II), R^1 es aril(alquil C_{1-6})-, donde el arilo de R^1 es fenilo. En otra realización, R^1 es fenil(alquil C_{1-3})-. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C_{1-6} .
- 25 En otra realización de fórmula (II), R^1 es (cicloalquil C_{3-8})-(alquil C_{1-6})-, donde el cicloalquilo C_{3-8} de R^1 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO_2 , $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHC(O)OR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NHR^e$ y $-SO_2NHNR^e$. En otra realización de fórmula (II), R^1 es (cicloalquil C_{3-8})-(alquil C_{1-6})-, donde el cicloalquilo C_{3-8} de R^1 no está sustituido.
- 30 En una realización de fórmula (II), R^3 es hidrógeno o halo.
- 35 En otra realización de fórmula (II), R^3 es alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} , donde el alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-6} . En otra realización de fórmula (II), es alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} , donde el alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} no está sustituido. En otra realización, el alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} está sustituido con uno, dos o tres halo.
- 40 En una realización de fórmula (II), R^3 es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6}) $_2$.
- 45 En una realización de fórmula (II), R^3 es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más,

el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización más de fórmula (II), R³ es fenilo.

5 En otra realización de fórmula (II), R³ es un heteroarilo monocíclico de 4-8 miembros o un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, el heteroarilo no está sustituido. En otra realización de fórmula (II), R³ 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 otra realización más de fórmula (II), R³ es benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzofurilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotipiranilo, benzotriazolilo o benzopirazolilo.

15 En una realización de fórmula (II), R³ es C(O)R⁷, C(O)NR⁸R⁹ o C(O)OR⁷, donde R⁷ cada vez que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo; y donde R⁸ y R⁹, cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o heterocicloalquilo. En una realización de fórmula (II), R³ es C(O)R⁷ o C(O)OR⁷, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En otra realización más, R³ es C(O)NR⁸R⁹, donde R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 En una realización de fórmula (II), R³ es o -(alquilo C₁₋₄)NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ es H y R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo.

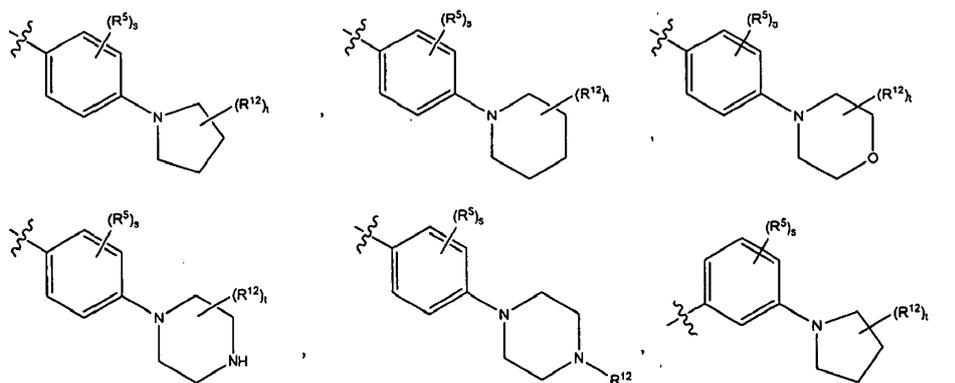
En una realización de fórmula (II), B es cicloalquilo C₃₋₈, donde el cicloalquilo C₃₋₈ está sustituido con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NR^jR^k, C(O)ORⁱ, NR^jR^k, NRC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NR^jS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NR^jR^k.

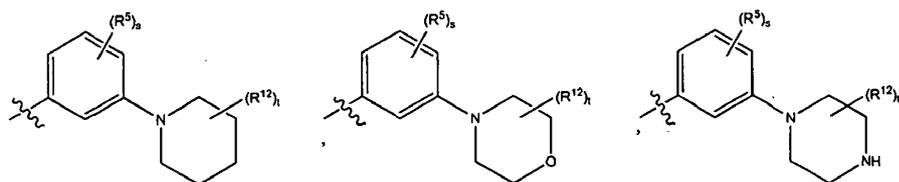
25 En otra realización de fórmula (II), B es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NR^jR^k, C(O)ORⁱ, NR^jR^k, NRC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NR^jS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NR^jR^k.

30 En una realización de fórmula (II), B es fenilo sustituido con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (II), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵ y R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(alquilo C₁₋₆)- o heteroarilo, donde el cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R¹²; donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más de fórmula (II), R¹² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o C(O)R^p; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈.

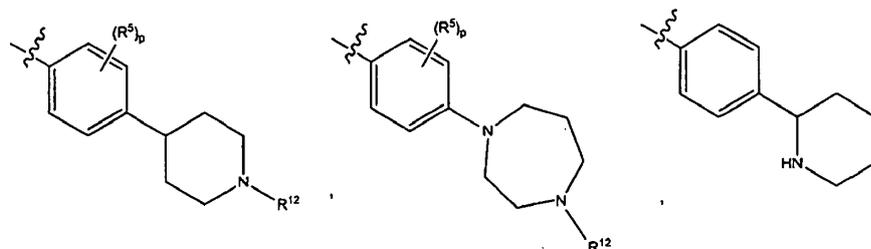
35 En una realización de fórmula (II), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, donde R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u ORⁱ, donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más, el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y el heterocicloalquilo se selecciona a partir del grupo constituido por azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, diazepano y hexahidropirrol[1,2-a]pirazino-2(1H)ilo.

40 En otra realización de fórmula (II), B es

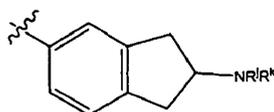




o



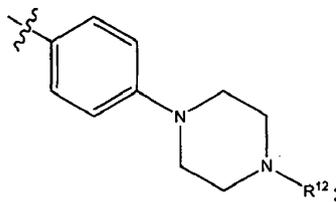
o



5

donde R^5 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u OR^i ; s es 0 o 1; R^{12} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^p , $C(O)R^p$, $C(O)NR^qR^r$, $C(O)OR^p$, NR^qR^r , $NR^qC(O)R^p$, $S(O)_2R^p$ o $S(O)_2NR^qR^r$; y t es 0 o 1.

En una realización de fórmula (II), B es



10 ; y R^{12} es alquilo C_{1-6} .

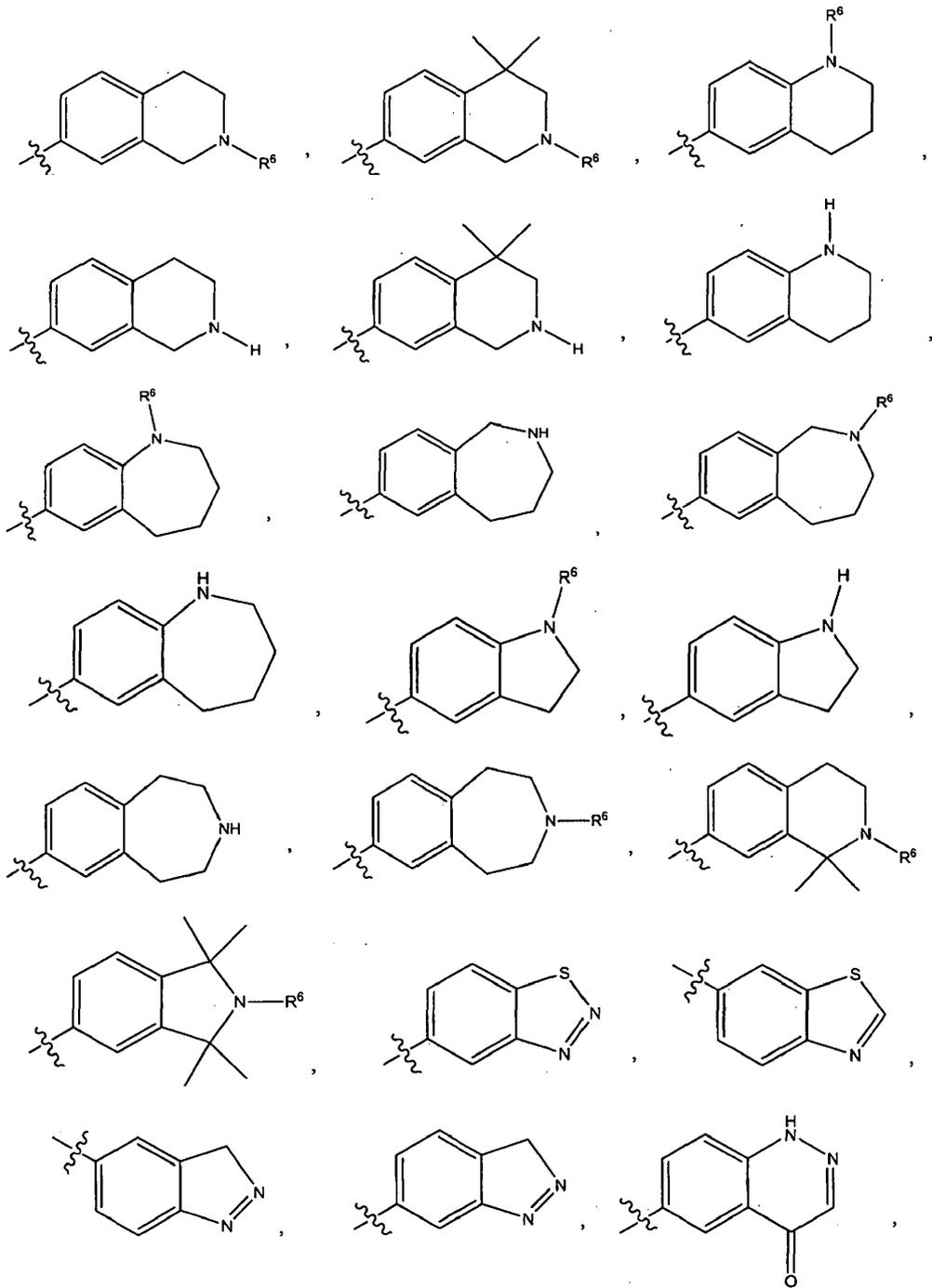
En una realización de fórmula (II), B es un heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo de 5-7 miembros. En otra realización más de fórmula (II), B es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización más de fórmula (II), B 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, B no está sustituido. En otra realización, B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NK^mR^n o $S(O)_2R^1$.

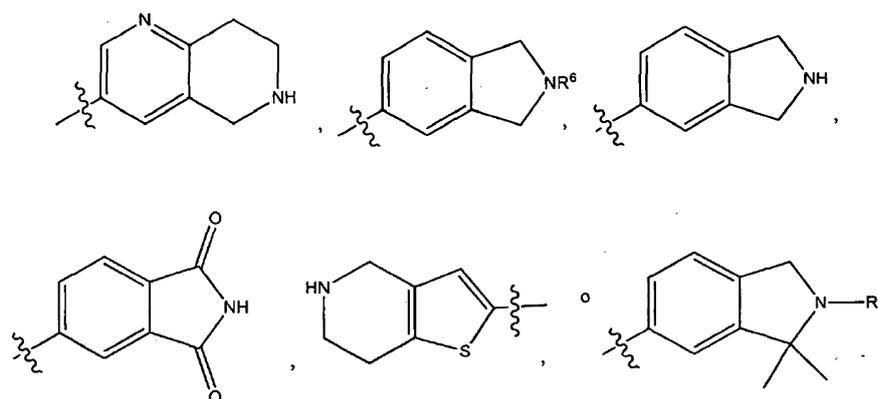
20 En una realización de fórmula (II), B es un heterociclilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalqueno bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización más, B es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiofuranilo, benzotriazolilo, bencpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiofuranilo, sulfona de dihydrobenzotiofuranilo, dihydrobenzopiranilo, dihydrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo o tienotienilo. En una realización de fórmula (II), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (II), B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

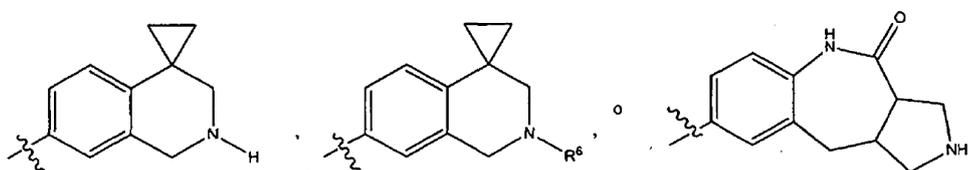
5 En una realización de fórmula (II), B es un heterociclilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalqueno tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de fórmula (II), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (II), B está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

En una realización de fórmula (II), B es

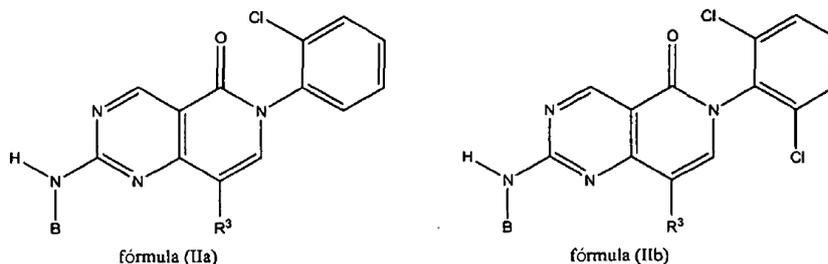




En otra realización de fórmula (II), B es



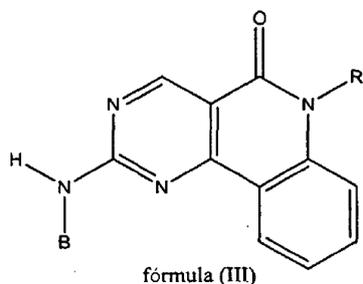
- 5 En una realización, la presente invención se refiere, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de fórmula (IIa) o (IIb):



donde R^3 y B son tal como se han definido anteriormente para la fórmula (II).

Realizaciones de Fórmula (III)

- 10 En una realización, la presente invención se refiere, en parte, a una clase de compuestos que tienen una estructura de fórmula (III),



donde R^1 y B son tal como se han descrito en la fórmula (I).

- 15 En una realización de fórmula (III), R^1 es alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de fórmula (III), R^1 es alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} no está sustituido. En otra realización más de fórmula (III), R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, -

CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, CH₂CH=CHCH₂ o -CH₂CH₂CH=CH₂.

En otra realización de fórmula (III), R¹ es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 de fórmula (III), R¹ es fenilo, donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, -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^bNR^c. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

En otra realización de fórmula (III), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 de fórmula (III), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ es fenilo. En otra realización, R¹ es fenil(alquil C₁₋₃)-. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, -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^bNR^c. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

En otra realización de fórmula (III), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 de fórmula (III), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ no está sustituido.

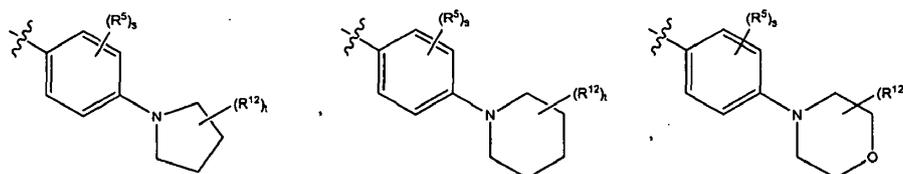
En una realización de fórmula (III), B es cicloalquilo C₃₋₈, donde el cicloalquilo C₃₋₈ está sustituido con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, SR^l, C(O)R^l, C(O)NR^lR^k, C(O)OR^l, NR^lR^k, NR^lC(O)R^l, S(O)₂R^l, NR^lS(O)₂R^l y S(O)₂NR^lR^k.

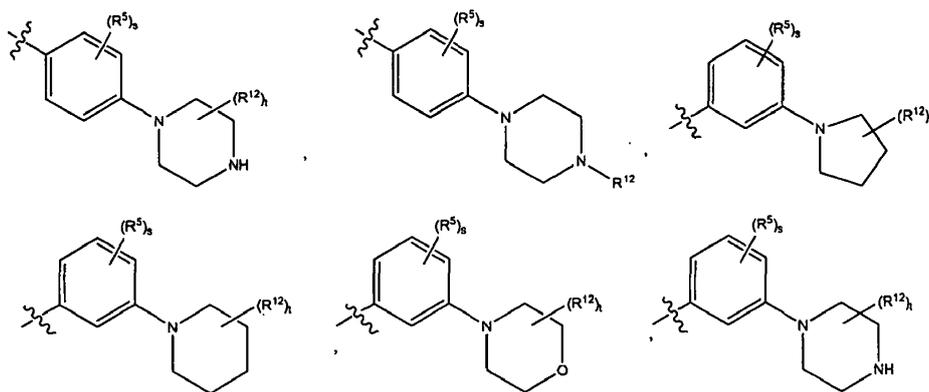
En otra realización de fórmula (III), B es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, SR^l, C(O)R^l, C(O)NR^lR^k, C(O)OR^l, NR^lR^k, NR^lC(O)R^l, S(O)₂R^l, NR^lS(O)₂R^l y S(O)₂NR^lR^k.

En una realización de fórmula (III), B es fenilo sustituido con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (III), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵ y R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(alquil C₁₋₆)- o heteroarilo, donde el cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más de fórmula (III), R¹² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o C(O)R^p; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈.

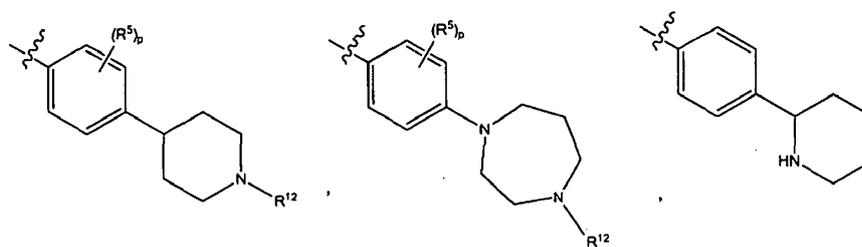
En una realización de fórmula (III), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, donde R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u OR^l, donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R¹²; donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más, el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y el heterocicloalquilo se selecciona a partir del grupo constituido por azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, diazepano y hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)ilo.

En otra realización de fórmula (III), B es

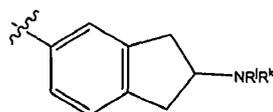




o

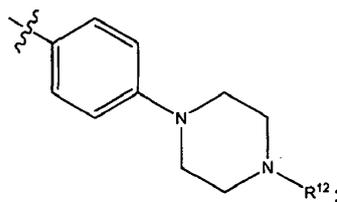


5 o



donde R^5 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u OR^i ; s es 0 o 1; R^{12} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^p , $C(O)R^p$, $C(O)NR^qR^r$, $C(O)OR^p$, NR^qR^r , $NR^qC(O)R^p$, $S(O)_2R^p$ o $S(O)_2NR^qR^r$; y t es 0 o 1.

En una realización de fórmula (III), B es



10

; y R^{12} es alquilo C_{1-6} .

En una realización de fórmula (III), B es un heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo de 5-7 miembros. En otra realización más de fórmula (III), B es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropirano, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización más de fórmula (III), B es piridilo, pirazilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo, imidazilo, furanilo, tioenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo o isotiazolilo. En una realización, B no está sustituido. En otra realización, B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NR^mR^n o $S(O)_2R^1$.

20

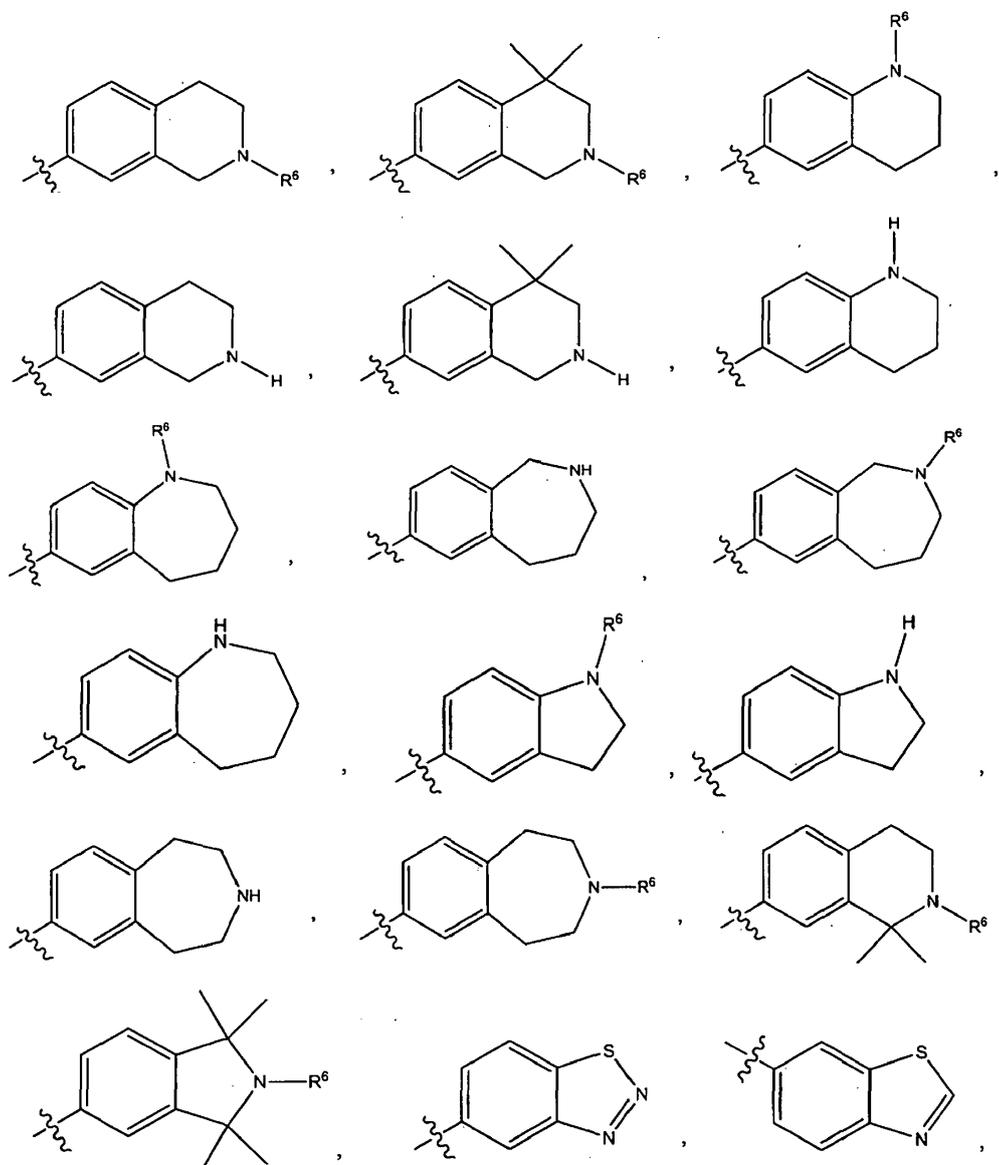
En una realización de fórmula (III), B es un heterociclilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalqueno bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización más, B es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotieno, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarino, cinolinilo, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo,

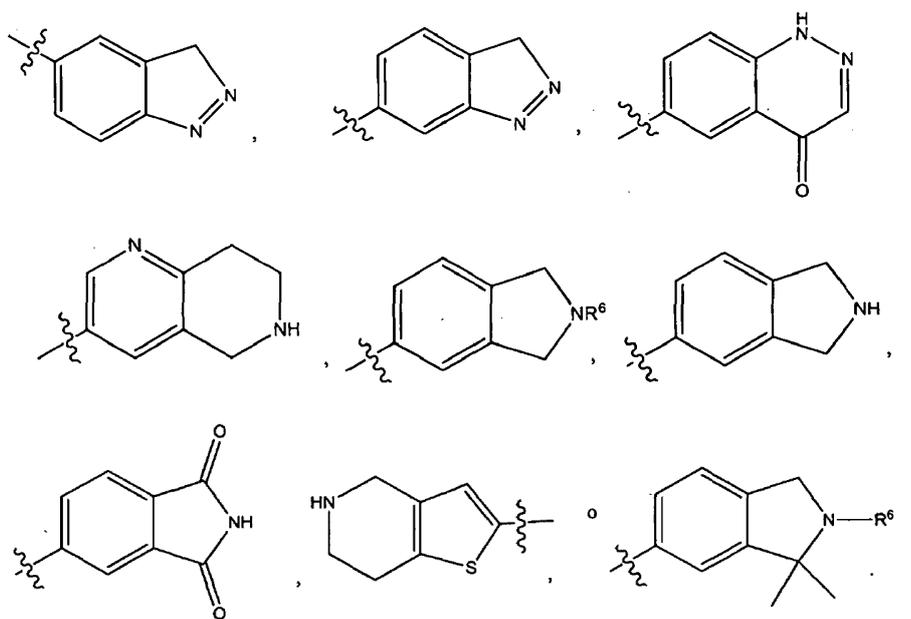
25

5 benzodiazinilo, benzofurazano, benzotipirano, benzotriazolilo, bencpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipirano, sulfona de dihidrobenzotipirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo o tienotienilo. En una realización de fórmula (III), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (III), B está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

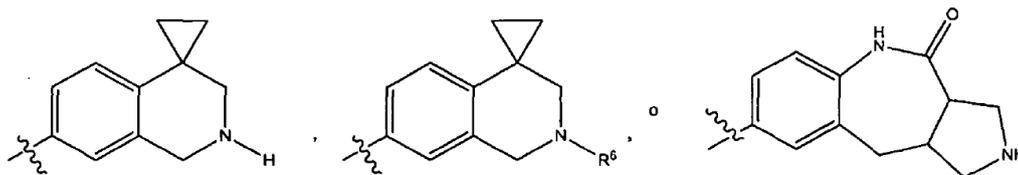
10 En una realización de fórmula (III), B es un heterociclilo tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo tricíclico o heterocicloalqueno tricíclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo tricíclico de 10-15 miembros. En una realización de fórmula (III), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (III), B está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

En una realización de fórmula (III), B es





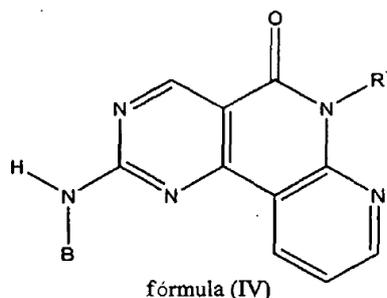
En otra realización de fórmula (III), B es



5

Realizaciones de Fórmula (IV)

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



10 donde R^1 y B son tal como se han descrito en la fórmula (I).

En una realización de fórmula (IV), R^1 es alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halo, CN, NO_2 , $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$. En otra realización de fórmula (IV), R^1 es alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} no está sustituido. En otra realización más de fórmula (III), R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH=CHCH_2$ o $-CH_2CH_2CH=CH_2$.

15

En otra realización de fórmula (IV), R^1 es arilo, donde el arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO_2 , $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-NR^eR^f$, $-NHC(O)R^e$, -

20

NHC(O)NHR^e, -NHC(O)OR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NHR^e y -SO₂NHNR^e.

5 En otra realización de fórmula (IV), R¹ es fenilo, donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, -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 -SC₂NR^bNR^c. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

10 En otra realización de fórmula (IV), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 de fórmula (IV), R¹ es aril(alquil C₁₋₆)-, donde el arilo de R¹ es fenilo. En otra realización, R¹ es fenil(alquil C₁₋₃)-. En otra realización más, el fenilo no está sustituido. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, -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 -SC₂NR^bNR^c. En otra realización más, el fenilo está sustituido con uno, dos o tres halo o haloalquilo C₁₋₆.

20 En otra realización de fórmula (IV), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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 de fórmula (IV), R¹ es (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆)-, donde el cicloalquilo C₃₋₈ de R¹ no está sustituido.

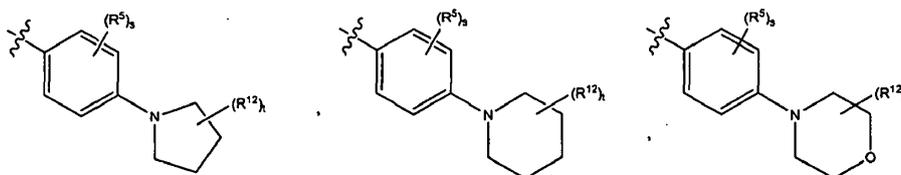
25 En una realización de fórmula (IV), B es cicloalquilo C₃₋₈, donde el cicloalquilo C₃₋₈ está sustituido con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱR^k, C(O)ORⁱ, NRⁱR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NRⁱR^k.

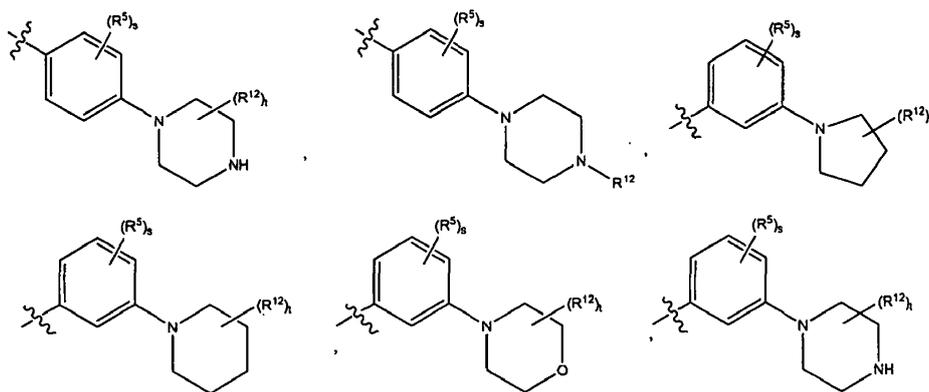
En otra realización de fórmula (IV), B es naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo están sustituidos con uno, dos o tres R⁵, donde R⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱR^k, C(O)ORⁱ, NRⁱR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NRⁱR^k.

30 En una realización de fórmula (IV), B es fenilo sustituido con uno o más R⁵. En otra realización de fórmula (IV), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵ y R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquil(alquil C₁₋₆)- o heteroarilo, donde el cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, solos o como parte de otro resto, están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más de fórmula (IV), R¹² es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o C(O)R^p; R^p es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈.

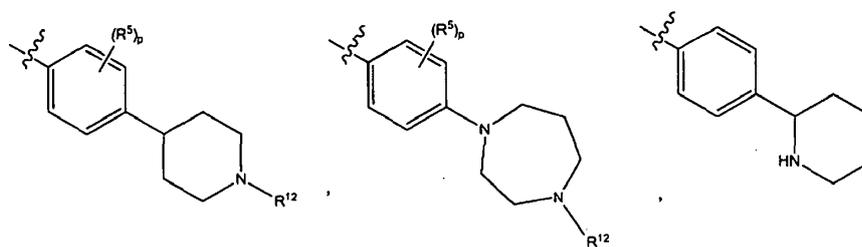
40 En una realización de fórmula (IV), B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y opcionalmente uno o dos R⁵, donde R⁵ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ u ORⁱ, donde el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R¹², donde R¹² es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^p, C(O)R^p, C(O)NR^qR^r, C(O)OR^p, NR^qR^r, NR^qC(O)R^p, S(O)₂R^p o S(O)₂NR^qR^r. En otra realización más, el fenilo está sustituido con heterocicloalquilo y el heterocicloalquilo se selecciona a partir del grupo constituido por azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano, diazepano y hexahidropirrol[1,2-a]pirazino-2(1H)ilo.

En otra realización de fórmula (IV), B es

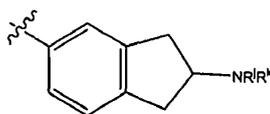




o

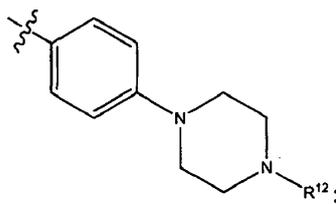


5 o



donde R^5 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} u OR^1 ; s es 0 o 1; R^{12} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^p , $C(O)R^p$, $C(O)NR^qR^r$, $C(O)OR^p$, NR^qR^r , $NR^qC(O)R^p$, $S(O)_2R^p$ o $S(O)_2NR^qR^r$; y t es 0 o 1.

En una realización de fórmula (IV), B es



10

y R^{12} es alquilo C_{1-6} .

En una realización de fórmula (IV), B es un heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de 5-8 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo de 5-7 miembros. En otra realización más de fórmula (IV), B es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotieno, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, tetrahydropirano, piperazinilo, dioxanilo, morfolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. En otra realización más de fórmula (IV), B 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, B no está sustituido. En otra realización, B está sustituido con uno, dos o tres R^6 , y R^6 es halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, NR^mR^n o $S(O)_2R^1$.

15

En una realización de fórmula (IV), B es un heterociclilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo bicíclico o heterocicloalqueno bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo bicíclico de 7-11 miembros. En otra realización más, B es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarino, cinolino, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo, 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo,

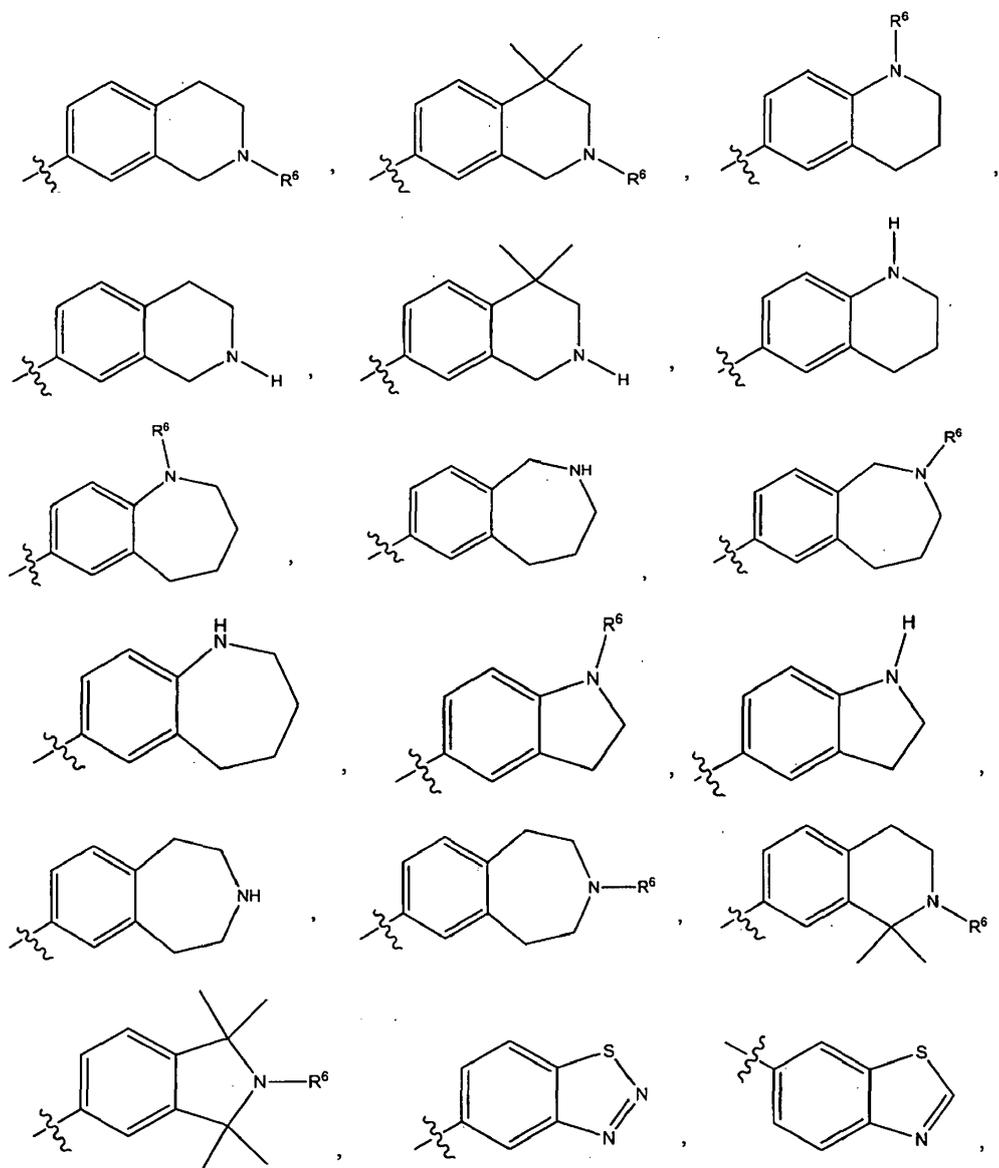
20

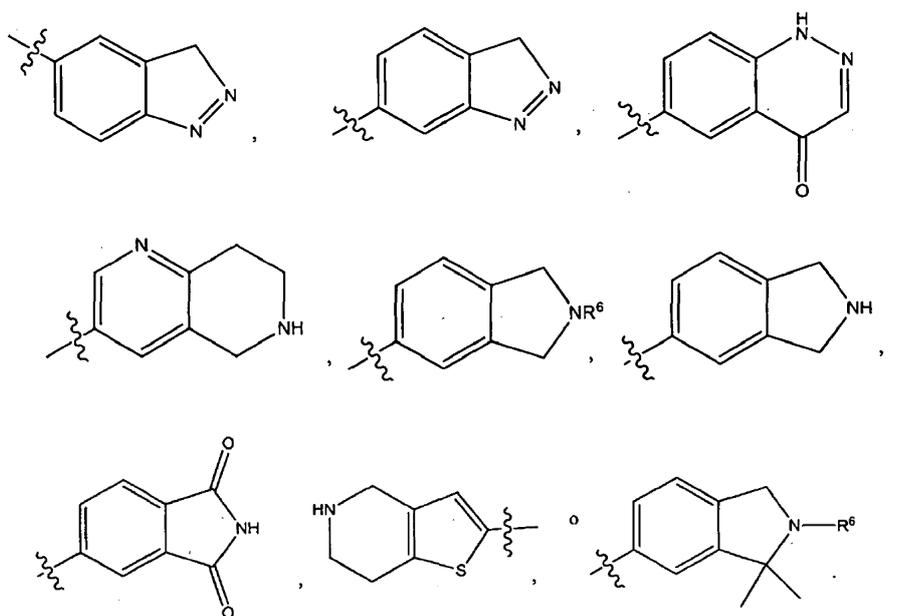
25

5 benzodiazinilo, benzofurazano, benzotipirano, benzotriazolilo, bencpirazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipirano, sulfona de dihidrobenzotipirano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzoxazinilo, 3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxazinilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolotriazinilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo o tienotienilo. En una realización de fórmula (IV), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (IV), B está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

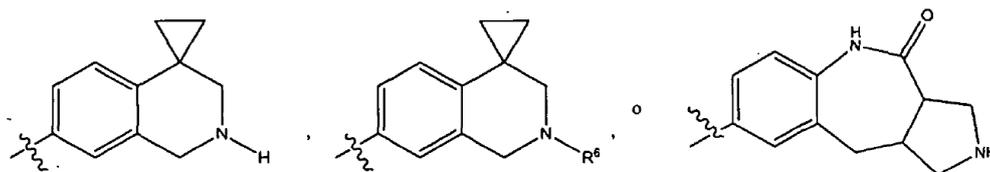
10 En una realización de fórmula (IV), B es un heterociclo tríciclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heterocicloalquilo tríciclico o heterocicloalqueno tríciclico de 10-15 miembros. En otra realización, B es un heteroarilo tríciclico de 10-15 miembros. En una realización de fórmula (IV), B no está sustituido. En otra realización de fórmula (IV), B está sustituido con uno, dos o tres R⁶, y R⁶ es halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, NR^mRⁿ o S(O)₂R¹.

En una realización de fórmula (IV), B es





En otra realización de fórmula (IV), B es



5

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica con la configuración *R* o *S*, donde los términos "*R*" y "*S*" son tal como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica con cantidades idénticas de las configuraciones *R* y *S* son racémicos en esos átomos. A los átomos que tienen una configuración en exceso respecto a la otra se les asigna la configuración en exceso, preferentemente un exceso de aproximadamente un 85%-90%, más preferentemente un exceso de aproximadamente un 95%-99% y aún más preferentemente un exceso superior a aproximadamente un 99%. En consecuencia, se pretende que esta invención englobe las mezclas racémicas y los diastereoisómeros relativos y absolutos de los compuestos de estas.

Los compuestos de esta invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno con la configuración *E* o *Z*, donde el término "*E*" representa los sustituyentes de mayor orden en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "*Z*" representa los sustituyentes de mayor orden en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según lo determinan las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de los isómeros "*E*" y "*Z*".

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos adicionales. Por ejemplo, la invención contempla los diversos isómeros geométricos y las mezclas de estos que son el resultado de la disposición de los sustituyentes alrededor de un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan con la configuración *cis* o *trans*.

Los compuestos de esta invención también pueden existir como tautómeros o mezclas en equilibrio de estos, donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen el ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina. Se pretende que las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de esta invención, aun cuando se puede representar únicamente una forma tautomérica.

Esta invención también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser conveniente debido a una o más propiedades de la sal tal como, por ejemplo, una mejor estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, utilizarla en un contexto *en vitro*), la sal es preferentemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La

30

expresión “farmacéuticamente aceptable” se utiliza de manera adjetiva en esta solicitud de patente para dar a entender que el nombre modificado es apropiado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales utilizadas normalmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales se pueden preparar normalmente por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o ácido apropiado con un compuesto de la invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados frecuentes incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Por lo general, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aromática-alifática heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados frecuentes incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanesulfonato, bencenesulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanepropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalesulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden preparar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales orgánicas preferidas se pueden preparar a partir de aminas tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluro de alquilo inferiores (C_1-C_6) (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo).

Los compuestos de fórmula (I) (y sus sales) con cualquier nivel de pureza (incluido el puro y sustancialmente puro) están comprendidos en el alcance de la invención de los solicitantes. La expresión “sustancialmente puro” en referencia a un compuesto/sal/isómero, quiere decir que el preparado/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de aproximadamente un 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferentemente más de aproximadamente un 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferentemente más de aproximadamente un 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferentemente más de aproximadamente un 97% en peso del compuesto/sal/isómero y preferentemente más de aproximadamente un 99% en peso del compuesto/sal/isómero.

Preparación de compuestos

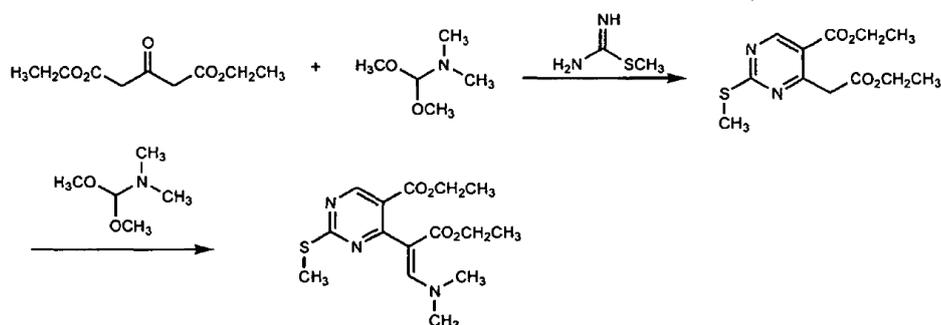
Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procesos químicos sintéticos, de los cuales se muestran ejemplos en la presente. Se pretende que se sobreentienda que el orden de las etapas en los procesos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden ser sustituidas por los mencionados específicamente y que los restos vulnerables se pueden proteger y desproteger según proceda.

Los grupos protectores para restos C(O)OH incluyen acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, *tert*-butilo, *tert*-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, *para*-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, *para*-nitrobencilo, fenilo, *n*-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo. Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, *O*-metiloxima, *O*-feniloxima. Los grupos protectores para restos NH incluyen acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, *para*-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, *para*-toluenosulfonilo.

Los grupos protectores para restos OH y SH incluyen acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, bencilo, *tert*-butilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 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, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo.

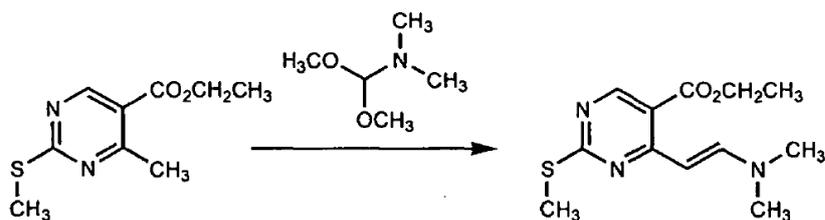
Esquemas

Esquema 1



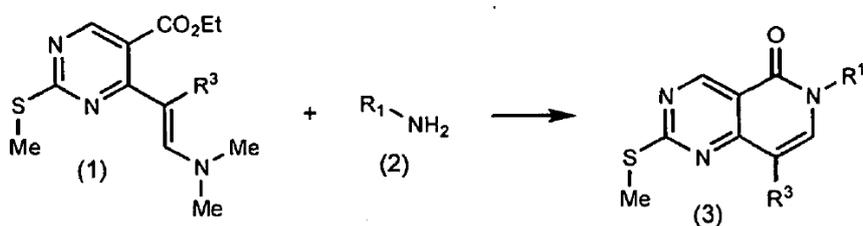
5 Tal como se muestra en el Esquema 1, se puede hacer reaccionar 3-oxopentanodioato de dietilo con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina, añadiendo después carbamimidatoato de metilo para proporcionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como etanol y, normalmente, el 3-oxopentanodioato de etilo y la 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina se agitan a temperatura ambiente antes de la adición del carbamimidatoato de metilo a la vez que se agita a una temperatura elevada. Se puede hacer reaccionar 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina con 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo a una temperatura elevada para proporcionar (Z)-4-(1-(dimetilamino)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo.

Esquema 2



10 Tal como se muestra en el Esquema 2, se puede preparar (*E*)-4-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo haciendo reaccionar 4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina a una temperatura elevada.

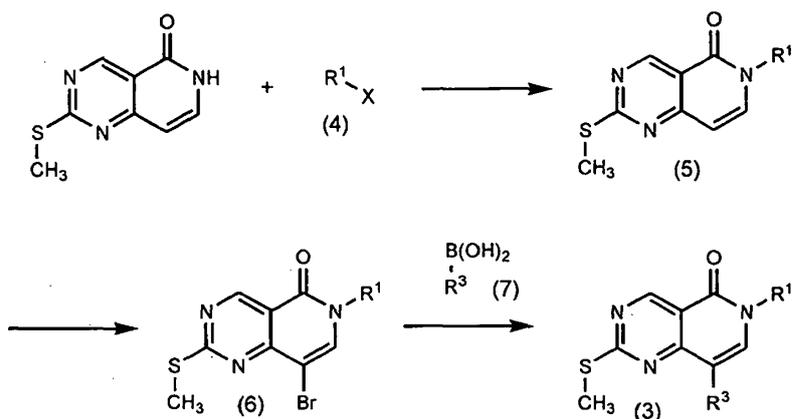
Esquema 3



15 Los compuestos de fórmula (1), los cuales se pueden preparar tal como se describe en el Esquema 1 y el Esquema 2, se pueden hacer reaccionar con una amina adecuada de fórmula (2), donde R^1 es tal como se describe en la presente, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, para proporcionar los compuestos de fórmula (3). La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura elevada en un disolvente tal como etanol.

20 Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de triflato de yterbio a una temperatura elevada en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

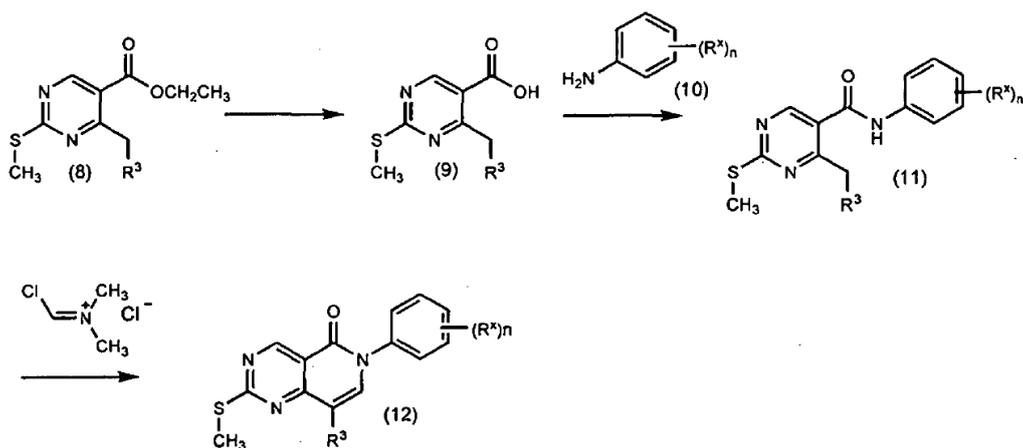
Esquema 4



Se puede hacer reaccionar 2-(metililtio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona con compuestos apropiados de fórmula (4), donde R¹ es tal como se describe en la presente y X es un haluro, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de fórmula (5). La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (5) se pueden hacer reaccionar con bromo en ácido acético para proporcionar los compuestos de fórmula (6). Los compuestos de fórmula (3) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (6) con ácidos borónicos (o el éster de boronato equivalente) de fórmula (7) en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y que se pueden consultar ampliamente en la bibliografía.

5

Esquema 5



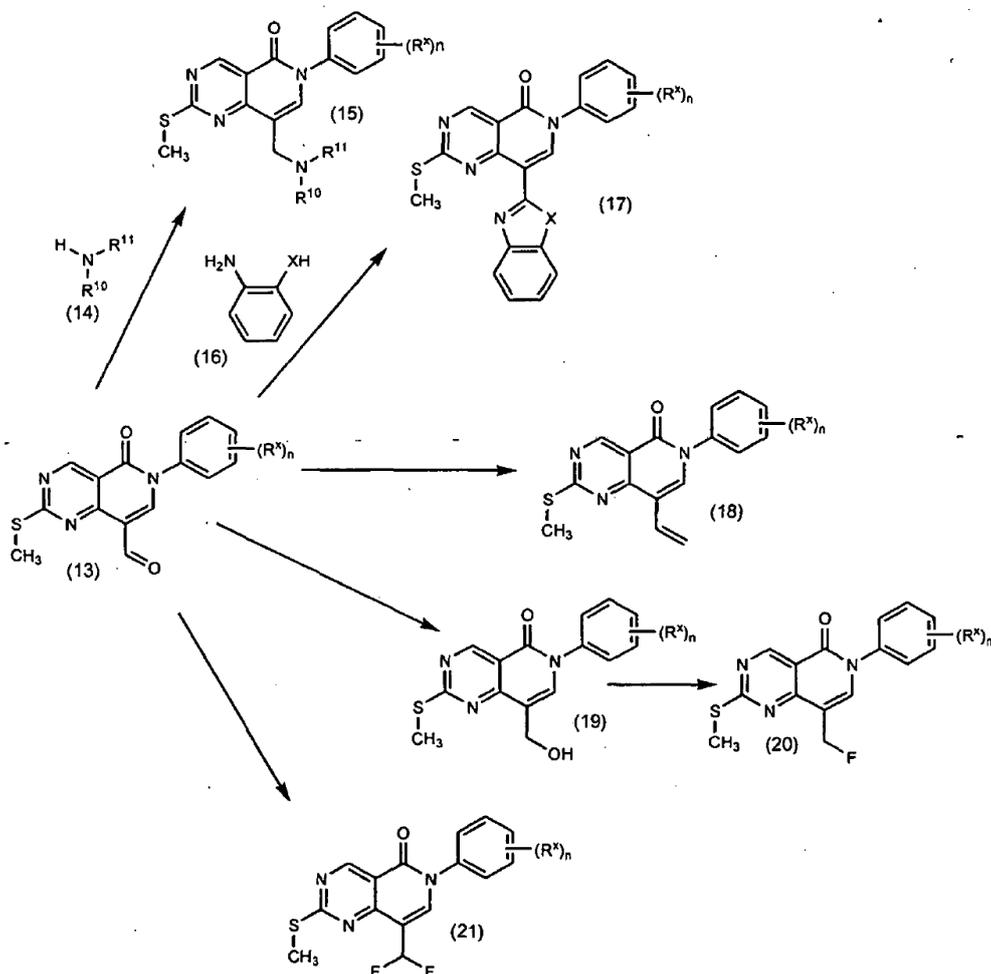
10

Tal como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (8), donde R³ es tal como se describe en la presente, se pueden hacer reaccionar con una base tal como hidróxido de litio para proporcionar los compuestos de fórmula (9). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente tal como tetrahydrofurano, metanol o mezclas de estos. Los compuestos de fórmula (9) se pueden hacer reaccionar con cloruro de tionilo, y después con una amina de fórmula (10), donde R^x es tal como se describe en la presente para los sustituyentes del grupo arilo de R¹ y n es 0-5, para proporcionar los compuestos de fórmula (11). Normalmente, la adición del cloruro de tionilo se lleva a cabo a temperatura ambiente y, normalmente, la reacción con la amina se lleva a cabo a una temperatura elevada. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como dioxano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos. Los compuestos de fórmula (12) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (11) con cloruro de (clorometileno)dimetiliminio. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.

15

20

Esquema 6



5 Tal como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de fórmula (13), los cuales se pueden preparar tal como se muestra en el Esquema 5 donde R³ es H en la fórmula (8), se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (14), donde R¹⁰ y R¹¹ son tal como se describen en la presente, en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio, para proporcionar los compuestos de fórmula (15). Normalmente, la reacción se lleva a cabo con una gota de ácido acético en un disolvente tal como 2-propanol.

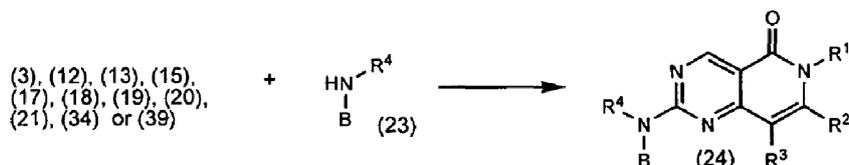
Los compuestos de fórmula (13) también se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (16), donde X es S o NH, para proporcionar los compuestos de fórmula (17). La reacción se lleva a cabo normalmente a temperatura ambiente en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano.

10 Los compuestos de fórmula (13) se pueden hacer reaccionar con bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de *t*-butóxido de potasio para proporcionar los compuestos de fórmula (18). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

15 La reacción de los compuestos de fórmula (13) con CeCl₃ heptahidratado y un agente reductor tal como, sin carácter limitante, borohidruro de sodio, proporcionarán los compuestos de fórmula (19). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura reducida en un disolvente tal como diclorometano, metanol o mezclas de estos. El trifluoruro de dietilaminoazufre se puede hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (19) para proporcionar los compuestos de fórmula (20). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura reducida en un disolvente tal como diclorometano.

20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (13) se pueden hacer reaccionar directamente con trifluoruro de dietilaminoazufre para proporcionar los compuestos de fórmula (21). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente tal como diclorometano.

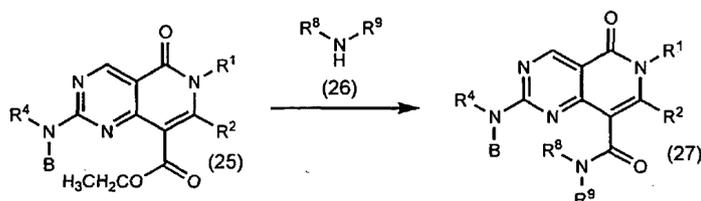
Esquema 7



5 Tal como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de fórmula (3), (12), (13) (15), (17), (18), (19), (20), (21), (34) o (39) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmula (23), donde R^4 es tal como se describe en la presente, para proporcionar los compuestos de fórmula (24), los cuales son representativos de los compuestos de Fórmula (I). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. Como alternativa, los compuestos de fórmula (3), (12), (13) (15), (17), (18), (19), (20), (21), (34) o (39) se pueden tratar con *m*-CPBA a temperatura ambiente, seguido por la reacción con los compuestos de fórmula (23) con o sin un ácido tal como ácido trifluoroacético. Normalmente, la reacción también se lleva a cabo a una temperatura elevada y en un disolvente tal como acetonitrilo, diclorometano o dicloroetano para proporcionar los compuestos de fórmula (24), los cuales son

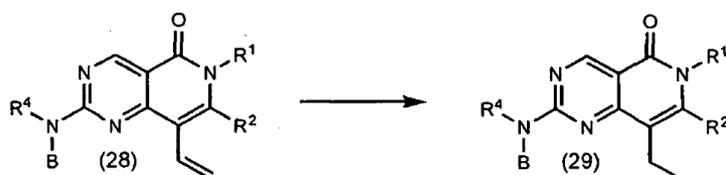
 10 representativos de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 8



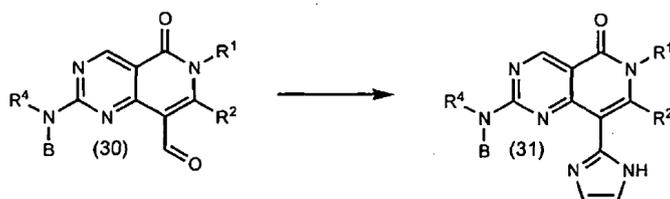
Los compuestos de fórmula (25) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmula (26), donde R^8 y R^9 son tal como se describe en la presente, para proporcionar los compuestos de fórmula (27). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano y, normalmente, se lleva a cabo a una temperatura elevada.

Esquema 9



15 Tal como se muestra en el Esquema 9, los compuestos de fórmula (28) se pueden hacer reaccionar con Pd/C en una atmósfera de hidrógeno para proporcionar los compuestos de fórmula (29), los cuales son representativos de los compuestos de Fórmula (I). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en un disolvente tal como metanol.

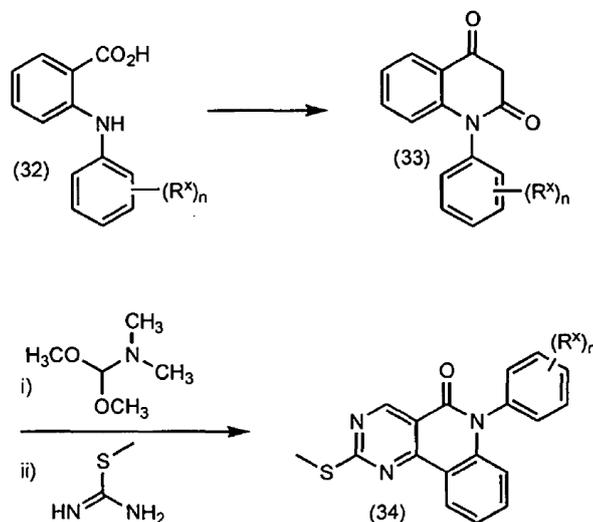
Esquema 10



20 Los compuestos de fórmula (31), los cuales son representativos de los compuestos de Fórmula (I), donde B, R^1 , R^2 y R^4 son tal como se describe en la presente, se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula (30) con una solución de oxalaldehído/agua y amoníaco en metanol. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura

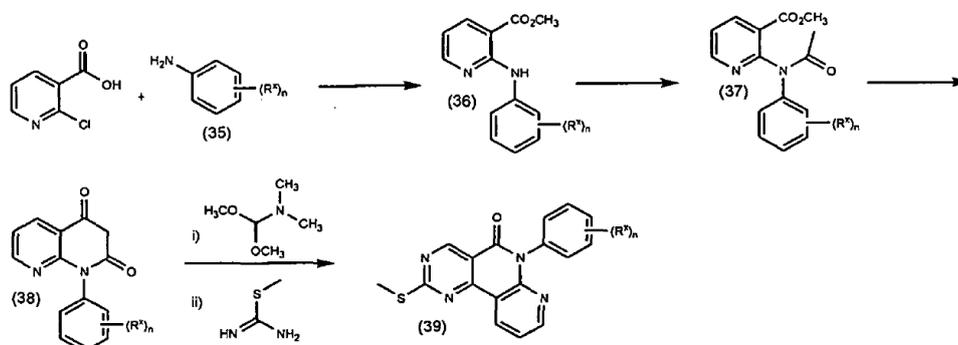
ambiente.

Esquema 11



5 Tal como se muestra en el Esquema 11, los compuestos de fórmula (32), donde cada R^x es tal como se describe en la presente para los sustituyentes del grupo arilo de R¹ y n es 0-5, se pueden tratar con anhídrido acético en ácido acético, para proporcionar los compuestos de fórmula (33). Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (33) se pueden tratar con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina a una temperatura elevada, y después con sulfato de *S*-metilisotiurea en ácido acético para proporcionar los compuestos de fórmula (34).

Esquema 12



10 Se puede tratar ácido 2-cloronicotínico con un compuesto de fórmula (35) donde cada R^x es tal como se describe en la presente para los sustituyentes del grupo arilo de R¹ y n es 0-5, en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico en agua, y tratar después con cloroacetitrilo y trietilamina en acetona para proporcionar los compuestos de fórmula (36). Normalmente la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (36) se pueden tratar con ácido acético a una temperatura elevada para proporcionar los compuestos (37). Los compuestos de fórmula (38) se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula (37) con *t*-butóxido de potasio. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada en un disolvente tal como *m*-xileno. Los compuestos de fórmula (38) se pueden tratar con el acetal dimetilico de *N,N*-dimetilformamida a una temperatura elevada, seguido por la reacción con sulfato de *S*-metilisotiurea en ácido acético a una temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula (39).

20 Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad cinasa en seres humanos y animales que, normalmente, contendrán un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica,

transdérmica, vaginal e intraarterial así como también mediante infusión, inyección intraarticular y colocación en el cuerpo tal como, por ejemplo, la vasculatura.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, materiales de relleno, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizadores, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de estos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar por vía oral incluyen agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar por vía oftálmica u oral incluyen 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar por vía osmótica incluyen, sin caracter limitante, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar por vía parenteral incluyen 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se van a administrar por vía rectal o vaginal incluyen manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de estos.

La composición farmacéutica y el método divulgados en la presente pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos como se señala en la presente que se aplican normalmente en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Métodos de uso

En otro aspecto, el compuesto o composición de la invención es útil en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que conlleva la mediación, sobreexpresión o desregulación de cinasas en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos de esta invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones durante las cuales se expresan las proteína-cinasas, tal como todos o uno cualquiera de los miembros de la familia wee-1.

En un grupo de realizaciones, las enfermedades y afecciones de los seres humanos u otros animales que se pueden tratar con inhibidores de cinasas incluyen el neurinoma del acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica o promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma basocelular, carcinoma de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer esofágico, cáncer de mama con receptores estrogénicos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, liomiosarcoma, liposarcoma cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no hodgkiniano), neoplasias malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rdbomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar

microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms.

5 En un grupo de realizaciones, las enfermedades y afecciones de los seres humanos u otros animales que se pueden tratar con los inhibidores de cinasas incluyen los tumores que son deficientes en la proteína p53. La proteína p53 es una proteína supresora tumoral que está codificada en los seres humanos por el gen *TP53*. La proteína p53 regula el ciclo celular y, por lo tanto, actúa como un supresor tumoral que participa en la prevención del cáncer. La inhibición de las cinasas Wee 1 sensibiliza las células tumorales al daño del ADN y/o la perturbación del ciclo celular, especialmente tumores que han perdido su punto de control de la fase G₁ debido a una deficiencia de la proteína p53.

En *Annual Review of Biochemistry*, 2004, 73:39-85, se puede consultar un análisis de la pérdida de expresión de Wee1 y de qué manera se relaciona esto con una deficiencia de la proteína p53.

En *Nature*, 1989, 342:705-708 se puede consultar la participación de mutaciones en el gen **p53** y en los tipos de tumores humanos.

15 En *Molecular Cancer Therapy*, 2009, 8:11, se puede consultar un análisis sobre células tumorales deficientes en p53 y la cinasa Wee 1.

En *BMC Cancer* 2006, 6:292, se puede consultar un análisis sobre p53 y Wee1 y las terapias contra el cáncer. En *Current Clinical Pharmacology*, 2010, 5:186-191, se puede consultar un análisis sobre células tumorales deficientes en p53 y la cinasa Wee1.

20 Los métodos divulgados en la presente normalmente conllevan a administrar a un sujeto que necesite tratamiento terapéutico una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, enfermedad tratada y su gravedad, composición que lo comprende, momento de administración, vía de administración, duración del tratamiento, potencia, velocidad de aclaramiento y si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) utilizada para preparar una composición que se va a administrar a diario a un paciente en una única dosis o en dosis divididas está comprendida entre aproximadamente 0.03 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de sus submúltiplos.

Terapia combinada

30 La presente divulgación proporciona además métodos para utilizar un compuesto o composición de la invención combinado con uno o más agentes activos adicionales.

Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabólitos, antimetabólicos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de cinasas Aurora, inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta de los receptores relacionados con la muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (siglas en inglés de (anticuerpos) bispecíficos que promueven la participación de los linfocitos T), conjugados anticuerpo fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de desacetilasas de histonas (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de kinesinas, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la poli-ADP (adenosinadifosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterápicos con platino, inhibidores de cinasas de tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositido-3-cinasa (PI3K), inhibidores del complejo endopeptidásico multicatalítico, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor tirosina-cinasa, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa α e inhibidores de la ubiquitina-ligasa, y combinados con uno o más de estos agentes.

50 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bispecíficos que dirigen los linfocitos T para atacar las células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. En ese momento, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201) y blinatumomab (Micromet MT103). Sin querer ceñirse a ninguna teoría, uno de los mecanismos por los cuales el linfocito T provoca la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por parte de la perforina como de la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando tienen como diana las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux

y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que confieren una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen los grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos y combinaciones de estos. Los ARNip pueden variar en cuanto a su longitud (p. ej., 10-200 pb) y estructura (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, agrupamientos, corte monocatenario/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células y proporcionan el silenciamiento de un gen activo. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberancias). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o antisentido, así como también presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada.

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalente han sido modificadas para presentar los tres o más sitios de unión al antígeno y, por lo general, son anticuerpos que no tienen un origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" se refiere a una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión con un dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalente o multivalente que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Tales DVD pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD comprenden dos polipéptidos DVD de la cadena pesada y dos polipéptidos DVD de la cadena ligera y se denominan Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de la cadena pesada y un polipéptido DVD de la cadena ligera y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera y en total 6 CDR que participan en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucil, CLORETAZINE[®] (laromustina, 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, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfano y rofosfamida.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina-cinasa específico del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa 2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de trombocitos (PDGFR), análogos de trombospondina y inhibidores de la tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina y UFT.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina.

Los inhibidores de cinasas Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de cinasas específicos de Aurora A, inhibidores de cinasas específicos de Aurora B y paninhibidores de cinasas Aurora.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que tiene como diana 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-nitrobencenesulfonamida)(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)bencenesulfonamida (ABT-263) y GX-070 (obatoclax).

Los inhibidores de la cinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB[®] (BMS-354825) y GLEEVEC[®] (imatinib).

Los inhibidores 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) y ZK-304709.

Los 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-sulfamoiifenil-1*H*-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614 y VIOXX[®] (rofecoxib).

5 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión con EGFR y TYKERB[®] (lapatinib).

10 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAb AR-209 y mAb 2B-1.

Los inhibidores de desacetilasas de histonas incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA y ácido valproico.

15 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, Cup-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicicol, SNX-2112 y STA-9090 VER49009.

Los inhibidores de inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161 y LBW-242.

Los conjugados de 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 y SGN-75.

20 Los activadores de la vía de los receptores de la muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que tienen como diana TRAIL o receptores de la muerte (p. ej., DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

Los inhibidores de cinesinas incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; e inhibidores de CENPE tales como GSK923295A.

25 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901 y PD-98059.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 que compiten con el ATP, que incluyen PI-103, PP242, PP30 y Torin 1.

30 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (cetoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), TOLECTIN[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ceterolac) y DAYPRO[®] (oxaprozina).

Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673 y CP-868596.

35 Los agentes quimioterápicos con platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN[®] (carboplatino), satraplatino y picoplatino.

Los inhibidores de cinasas tipo polo incluyen BI-2536.

Los inhibidores de fosfoinositido-3-cinasas (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235 y XL765.

40 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898 y TSP-1.

45 Los inhibidores de 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-547632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos contra ErbB3, anticuerpos específicos contra BSG2, anticuerpos específicos contra DLL4 y anticuerpos específicos contra C-met.

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercaladores aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina,

peplomycin, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR[®] (valrubicina) y zinostatina.

Los inhibidores de topoisomerasas incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido y topotecán.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos contra CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos contra IGFIR, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzumab y anticuerpos contra CD20 de los tipos I y II.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorrelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasteride), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano) y ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina).

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alirretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno) y LGD-1550.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001 y ONO-2231.

Los alcaloides vegetales incluyen, sin carácter limitante, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.

Los inhibidores del complejo endopeptidásico multicatalítico incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052 y PR-171.

Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes estimuladores del sistema inmunitario. Los interferones incluyen el interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-nl, combinaciones de estos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®] (IFN- α), BAM-002 (glutaciona oxidada), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocitario citotóxico 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinán, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS[®] (*Bacillus* de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (imunoterápico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab) y ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetán).

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para inducirlos a que ejerzan actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanil PF-3512676 (CpG-8954) y ubenimex.

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

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

Los agentes antimetabólicos 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 y ZK-EPO (epotilona sintética).

Los inhibidores de la ubiquitina-ligasa incluyen inhibidores de MDM2 tales como nutlinas e inhibidores de NEDD8 tales como MLN492.

Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia, y

radioterapia de fuente sellada y no sellada.

Además, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con otros compuestos quimioterápicos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil-transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dionaandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); 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 a través de un conector His-Ala con el factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracio, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (liposoma T4N5 en loción), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna contra el conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), exotoxina de *Pseudomonas*-IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Ionafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna con IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicónicas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en fase experimental), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor- α de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosetán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoóxido arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico) y zorrubicina.

35 Ejemplo 1

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidino-8-carboxilato de etilo

Ejemplo 1A

4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo

A una solución de 3-oxopentanodioato de dietilo (4.03 mL, 22.19 mmol) en etanol (44.4 mL), se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (2.95 mL, 22.19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se añadió sulfato de metilcarbamidodioato (3.08 g, 22.19 mmol) y la mezcla se agitó en condiciones de reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se disolvió en 200 mL de acetato de etilo. La solución se vertió en un embudo de separación, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 150 mL) y salmuera (1 x 150 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 1B

(*Z*)-4-(1-(dimetilamino)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo

El ejemplo 1A (3.87 g, 13.61 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3.62 mL, 27.2 mmol) se agitaron a 100 °C. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el producto crudo se purificó directamente mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

6-alil-2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidino-8-carboxilato de etilo

5 A una solución del Ejemplo 1B (339 mg, 1 mmol) y alilamina (375 μ L, 5.00 mmol) en 20 mL de etanol se añadió HCl acuoso concentrado (10 μ L, 0.329 mmol). La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo durante tres horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió diclorometano para disolver completamente el sólido obtenido. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 1D

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

10 El Ejemplo 1C (80 mg, 0.262 mmol) se disolvió en diclorometano (2.62 mL) y se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (65 mg, 0.314 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos a continuación, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (60 mg, 0.314 mmol) y después TFA (40 μ L, 0.524 mmol). A continuación, la mezcla se concentró aplicando un flujo de nitrógeno hasta que la mayoría del disolvente se hubo evaporado. A continuación, se disolvió el aceite crudo en 1.5 mL de acetonitrilo y se transfirió a un tubo sellado. El tubo se tapó y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y la solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 20 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 - 7.88 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.1, 2H), 5.99 (ddt, *J* = 15.7, 10.6, 5.4, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.4, 2H), 4.38 (c, *J* = 7.0, 2H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 5H), 1.33 (t, *J* = 7.1, 3H). MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-6-fenil-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

Ejemplo 2A

25 2-(metiltio)-5-oxo-6-fenil-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1C sustituyendo la alilamina por anilina. MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-6-fenil-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 2A para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 9.1, 2H), 4.35 (dd, *J* = 14.0, 6.9, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 5H), 1.31 (t, *J* = 7.0, 3H). MS (ESI) m/z 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 3A

(*E*)-4-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo

40 Una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo (314 mg, 1.48 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (8 mL, 59.8 mmol) se calentó en un tubo sellado con agitación a 110 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se añadió gel de sílice (para una carga en seco). Después de concentrar, el material crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-50% de acetato de etilo/hex) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 268 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B

2-(metiltio)-6-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 3A y sustituyendo la alilamina por anilina. MS (ESI) m/z 270 (M+H)⁺.

Ejemplo 3C

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El compuesto del título se preparó tal como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 3B. El compuesto del título se obtuvo como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.5, 2H), 7.61 - 7.40 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 9.1, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.0, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

6-bencil-*N*-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxamida

10 En un tubo resistente a presión elevada de 5 mL se colocaron el Ejemplo 5B (10 mg, 0.020 mmol) y 0.5 mL de metilamina 2 molar en tetrahidrofurano. El recipiente se tapó y se calentó a 200 °C durante 75 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.60 - 7.22 (m, 7H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 5H), 2.73 - 2.65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

Ejemplo 5A

6-bencil-2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1C, sustituyendo la alilamina por bencilamina. MS (ESI) *m/z* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

25 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 5A para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 9.1, 2H), 4.35 (dd, *J* = 14.0, 6.9, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 8.2, 5H), 1.31 (t, *J* = 7.0, 3H). MS (ESI) *m/z* 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

30 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

Ejemplo 6A

6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

35 En un vial de 4 dracmas líquidos equipado con una barrita agitadora y un septum se colocaron el Ejemplo 1B (500 mg, 1.473 mmol), trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (914 mg, 1.473 mmol) y tamices moleculares (4 A, 200 mg). Se hizo vacío en el recipiente de reacción y se rellenó con nitrógeno dos veces. Se añadió tetrahidrofurano (7366 μL) y después 2-cloroanilina (171 μL, 1.620 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 376 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 6B

6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 6A para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. MS (ESI) *m/z* 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

45 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

Ejemplo 7A

2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1C, sustituyendo la alilamina por 1.4 equivalentes de amoniaco (7 molar en metanol). MS (ESI) *m/z* 266 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 7B

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo

En un vial de 2 dracmas líquidos se colocaron el Ejemplo 7A (30 mg, 0.113 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (76 mg, 0.396 mmol). El vial se tapó y la mezcla sólida se calentó a 150 °C durante 12 horas y a continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (d, *J* = 6.6, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.8, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.1, 2H), 4.34 (c, *J* = 7.1, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 5H), 1.32 (t, *J* = 7.1, 3H). MS (ESI) *m/z* 409 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 8

6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 8A

6-bencil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 3A (267 mg, 1 mmol) y bencilamina (109 µL, 1.000 mmol) en 5 mL de etanol se añadió HCl concentrado acuoso (10 µL, 0.329 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró y a continuación se purificó directamente mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-50% de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 8B

25 6-bencil-8-bromo-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una suspensión del Ejemplo 8A (110 mg, 0.388 mmol) en ácido acético (1.5 mL, 26.2 mmol) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de bromo (0.020 mL, 0.388 mmol) en 0.5 mL de ácido acético. La reacción se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y la mezcla se transfirió a un embudo de separación de 30 mL y se extrajo con tres porciones de diclorometano (10 mL cada una). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-50% de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 8C

35 6-bencil-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 8B (53 mg, 0.146 mmol), ácido fenilborónico (21.41 mg, 0.176 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11.83 mg, 10.24 µmol) se añadieron a un vial de 2 dracmas líquidos. El vial se tapó con un septum, a continuación, se hizo vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1.643 mL), 2-propanol (0.657 mL) y carbonato de potasio (0.219 mL, 0.439 mmol), se hizo vacío en la muestra y se rellenó con nitrógeno tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, se añadieron 10 mL de agua y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (10 mL cada una). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-50% de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 360 (M+H)⁺.

Ejemplo 8D

6-bencil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 7B, sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 8C para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, a,

1H), 9:59 (s a, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 4H), 7.55 - 7.22 (m, 8H), 6.86 (d, $J = 8.7$, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 5H). MS (ESI) m/z 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

6-(2-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 Ejemplo 9A

2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 3A en metanol (151 mL) se añadió cloruro de amonio (5.66 g, 106 mmol). El tubo resistente a la presión se tapó a continuación y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se formó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con metanol frío para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 194 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 9B

6-(2-metilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una suspensión del Ejemplo 9A (200 mg, 1.04 mmol), carbonato de cesio (506 mg, 1.55 mmol) y 1-(bromometil)-2-metilbenceno (287 mg, 1.55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción y esta se agitó durante 20 minutos tras lo cual el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 298 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 9C

8-bromo-6-(2-metilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 9B. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 9D

6-(2-metilbencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 9C. MS (ESI) m/z 374 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 9E

6-(2-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

A un tubo resistente a presión elevada se añadieron el Ejemplo 9D (32 mg, 0.09 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (131 mg, 0.69 mmol). El recipiente se tapó y a continuación, se calentó a 190 °C durante 4 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, 5% de metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) □ 2.37 (3H, s), 2.83 - 2.96 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 - 3.25 (2H, m), 3.52 (2H, d, $J=11.87$ Hz), 3.75 (2H, d, $J=13.56$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.82$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.82$ Hz), 7.10 - 7.26 (3H, m), 7.35 - 7.42 (1H, m), 7.48 (2H, t, $J=7.46$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.14$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.48$ Hz), 7.93 (1H, s), 9.21 (1 H, s), 9.53 (1H, s a), 10.06 (1H, s a). MS (ESI) m/z 518 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 10

40 8-bromo-6-(2,6-difluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 10A

6-(2-metilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno. MS (ESI) m/z 320 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 10B

8-bromo-6-(2,6-difluorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 10A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 10C

8-bromo-6-(2,6-difluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

10 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 10B. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 - 7.86 (m, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.1, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

15 6-(3-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 11A

6-(3-metilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 1-(bromometil)-3-metilbenceno. MS (ESI) *m/z* 298 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 11B

8-bromo-6-(3-metilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

25 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 11A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 11C

6-(3-metilbencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 11B. MS (ESI) *m/z* 374 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 11D

6-(3-metilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

35 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 11C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 1.4, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.28 - 7.09 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.9, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 Ejemplo 12A

6-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno. MS (ESI) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 12B

8-bromo-6-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 12A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 12C

6-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 12B. MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 12D

6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 12C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.24 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 5H), 7.56 - 7.32 (m, 8H), 6.88 (d, *J* = 8.9, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

6-(2-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 13A

6-(2-fluorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 1-(bromometil)-2-fluorobenceno. MS (ESI) *m/z* 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 13B

8-bromo-6-(2-fluorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 13A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 13C

66-(2-fluorobencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 13B. MS (ESI) *m/z* 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 13D

6-(2-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 13C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 5H), 7.52 - 7.29 (m, 6H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

2-[[2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]metil]benzonitrilo

Ejemplo 14A

2-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-(bromometil)benzonitrilo. MS (ESI) *m/z* 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 14B

5 2-((8-bromo-2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)benzonitrilo.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 14A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 387 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 14C

2-((2-(metiltio)-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 14B. MS (ESI) *m/z* 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 14D

15 2-[[2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]metil]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 14C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.2, 1.3, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 6H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 6.89 (d, *J* = 8.8, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

6-(2-clorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 15A

25 6-(2-clorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 1-(bromometil)-2-clorobenceno. MS (ESI) *m/z* 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

8-bromo-6-(2-clorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 15A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 15C

35 6-(2-clorobencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 15B. MS (ESI) *m/z* 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 15D

6-(2-clorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 15C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 4H), 7.50 - 7.22 (m, 9H), 6.88 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 537

(M+H)⁺.

Ejemplo 16

6-(2,6-diclorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 16A

5 6-(2,6-diclorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno. MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B

8-bromo-6-(2,6-diclorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

10 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 16A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 16C

15 6-(2,6-diclorobencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 16B. MS (ESI) m/z 428 (M+H)⁺.

Ejemplo 16D

6-(2,6-diclorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 16C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2.90 - 3.06 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.21 - 3.40 (2H, m), 3.60 (2H, d, J=12.69 Hz), 3.74 (2H, d, J=13.48 Hz), 5.54 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.73 Hz), 7.31 - 7.37 (2H, m), 7.38 - 7.45 (3H, m), 7.45 - 7.54 (4H, m), 7.64 (2H, d, J=8.73 Hz), 9.25 (1H, s). MS (ESI) m/z 572 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 17

6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 17A

6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno. MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺.

Ejemplo 17B

8-bromo-6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

35 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 17A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 17C

6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 17B. MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 17D

6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 17C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2.93 - 3.07 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.22 - 3.35 (2H, m), 3.56 - 3.64 (2H, m), 3.70 - 3.81 (2H, m), 5.32 (2H, s), 6.88 (2H, d, *J*=9.16 Hz), 7.05 - 7.13 (1H, m), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.37 - 7.41 (1H, m), 7.43 - 7.49 (2H, m), 7.57 - 7.63 (2H, m), 7.66 (2H, d, *J*=9.16 Hz), 7.79 (1H, s), 9.25 (1H, s). MS (ESI) *m/z* 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

6-(4-*tert*-butilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 10 Ejemplo 18A

6-(4-*tert*-butilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 1-(bromometil)-4-*tert*-butilbenceno. MS (ESI) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 18B

- 15 8-bromo-6-(4-*tert*-butilbencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 18A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 420 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 18C

6-(4-*tert*-butilbencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 18B. MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 18D

- 25 6-(4-*tert*-butilbencil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 18C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 9.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.50-7.27 (m, 9H), 6.88 (d, *J*= 9.0, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 5H), 1.29 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

6-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 19A

- 35 6-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-(bromometil)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno. MS (ESI) *m/z* 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 19B

8-bromo-6-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

- 40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 19A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 19C

6-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 19B. MS (ESI) *m/z* 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 19D

5 6-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 19C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 2.90 - 3.07 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.23 - 3.36 (2H, m), 3.60 (2H, d, *J*=11.50 Hz), 3.75 (2H, d, *J*=12.29 Hz), 5.33 (2H, s), 6.88 (2H, d, *J*=8.33 Hz), 7.31 - 7.43 (2H, m), 7.47 (2H, t, *J*=7.14 Hz), 7.61 - 7.71 (5H, m), 7.81 (1H, dd, *J*=6.74, 1.98 Hz), 7.91 (1H, s), 9.23 (1H, s). MS (ESI) *m/z* 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

[2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]acetato de etilo

Ejemplo 20A

15 2-(2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9B, sustituyendo 1-(bromometil)-2-metilbenceno por 2-bromoacetato de etilo. MS (ESI) *m/z* 280 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B

2-(8-bromo-2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)acetato de etilo.

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8B, sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 20A. El material crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 20C

25 2-(2-(metiltio)-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 8C, sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 20B. MS (ESI) *m/z* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 20D

[2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]acetato de etilo

30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 20C. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 1.30 (3H, t, *J*=7.12 Hz), 2.93 - 3.08 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.24 - 3.38 (2H, m), 3.61 (2H, d, *J*=11.53 Hz), 3.70 - 3.82 (2H, m), 4.26 (2H, c, *J*=7.12 Hz), 4.81 (2H, s), 6.89 (2H, d, *J*=8.82 Hz), 7.35 - 7.42 (1H, m), 7.43 - 7.51 (2H, m), 7.61 - 7.69 (4H, m), 7.77 (1H, s), 9.23 (1H, s). MS (ESI) *m/z* 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-[(fenilamino)metil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 21A

ácido 4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxílico

40 Se disolvió 4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo (26 g, 122 mmol) en tetrahidrofurano (245 mL) y se añadió LiOH (245 mL, 245 mmol). A continuación, se añadió metanol (90 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla se desactivó con HCl acuoso 1 molar (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 300 mL). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La recristalización (acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 185 (M+H)⁺.

Ejemplo 21B

N-(2,6-diclorofenil)-4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

El Ejemplo 21A (23.0 g, 125 mmol) se disolvió en dioxano (400 mL), se añadió cloruro de tionilo (10.93 mL, 150 mmol) y después *N,N*-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se añadió 2,6-dicloroanilina (24.27 g, 150 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de concentrar al vacío, la mezcla se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 mL) y se añadió acetato de etilo (300 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido y acetato de etilo para obtener el compuesto del título. A continuación, el filtrado se vertió en un embudo de separación, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo (200 mL cada una). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material obtenido se recrystalizó (acetato de etilo/hexano) para proporcionar una cantidad adicional del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 21C

6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carbaldehído

A una solución de cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (17.93 g, 140 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL) se añadió el Ejemplo 21B (13.93 g, 42.4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (300 mL), agua (300 mL) y salmuera (300 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-65% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 366 (M+H)⁺.

Ejemplo 21D

6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)-8-((fenilamino)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 21C (75 mg, 0.21 mmol) y anilina (0.02 mL, 0.21 mmol) en 2-propanol (4 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (15.4 mg, 0.25 mmol) y ácido acético (0.01 mL, 0.21 mmol). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, 25% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 21E

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-((fenilamino)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 9E, sustituyendo el Ejemplo 9D por el Ejemplo 21D. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para obtener el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz; CD₃OD) δ 2.91 - 3.07 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.22 - 3.37 (2H, m), 3.56 - 3.66 (2H, m), 3.70 - 3.83 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.74 - 6.91 (5H, m), 7.19 (2H, t, *J*=7.97 Hz), 7.46 - 7.53 (2H, m), 7.57 - 7.64 (2H, m), 7.73 (2H, d, *J*=8.82 Hz), 9.22 (1H, s). MS (ESI) *m/z* 586 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 22A

6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)-8-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 21C (90 mg, 0.246 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (29.2 mg, 0.295 mmol) en isopropanol (4 mL) y *N,N*-dimetilformamida (0.2 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (18.53 mg, 0.295 mmol) y ácido acético (0.014 mL, 0.246 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 5-60% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 22B

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El Ejemplo 22A (39 mg, 0.087 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (166 mg, 0.868 mmol) se agitaron a 180 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.55 - 2.63 (m, 4 H) 3.13 - 3.19 (m, 4 H) 3.24 (c, J=10.07 Hz, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 6.92 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.56 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.60 - 7.72 (m, 4 H) 9.11 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 592 (M+H)⁺

Ejemplo 23

8-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

10 Ejemplo 23A

8-(benzo[d]thiazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 21C (90 mg, 0.246 mmol) y 2-aminobencenetiol (30.8 mg, 0.246 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido formado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 23B

8-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

20 El Ejemplo 23A (38 mg, 0.081 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (154 mg, 0.806 mmol) se mezclaron bien y se calentaron a 180 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 2.63 - 2.72 (m, 4 H) 3.20 - 3.29 (m, 4 H) 7.00 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.40 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.55 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 7.93 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 8.67 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 9.96 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 614 (M+H)⁺

Ejemplo 24

25 8-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 24A

8-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

30 Una mezcla del Ejemplo 21C (90 mg, 0.246 mmol) y 1,2-diaminobenceno (31.9 mg, 0.295 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante un día. El sólido formado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 24B

8-(1H-benzimidazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

35 El Ejemplo 24A (43 mg, 0.095 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (181 mg, 0.946 mmol) se mezclaron bien y se calentaron a 180 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.51 - 2.58 (m, 4 H) 3.20 - 3.29 (m, 4 H) 7.05 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) 7.51 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.54 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 2 H) 8.59 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 597(M+H)⁺

40 Ejemplo 25

6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 25A

6-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)-8-vinilpirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

45 A una mezcla del Ejemplo 21C (600 mg, 1.638 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (702 mg, 1.966 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió una solución de *t*-butóxido de potasio (1.0 M en tetrahidrofurano, 2.130 mL, 2.130 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla resultante se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y

se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 2~40% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 25B

6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 A una solución del Ejemplo 25A (50 mg, 0.137 mmol) en diclorometano (1.4 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (40.6 mg, 0.165 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (31.5 mg, 0.165 mmol) y después TFA (21.15 μ L, 0.275 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.45 - 2.50 (m, 4 H) 3.10 - 3.16 (m, 4 H) 5.26 (dd, *J*=11.60, 1.53 Hz, 1 H) 6.00 (dd, *J*=17.70, 1.53 Hz, 1 H) 6.88 - 7.01 (m, 3 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 2 H) 7.65 - 7.70 (m, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 507(M+H)⁺.

Ejemplo 26

6-(2,6-diclorofenil)-8-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

20 Una mezcla del Ejemplo 25B (10 mg, 0.020 mmol) y 10% Pd-C (6 mg) en metanol (3 mL) se agitó en hidrógeno durante 3 horas. Después de separar el sólido por filtración, el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.22 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.44 - 2.54 (m, 4 H) 2.70 (c, *J*=7.43 Hz, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 4 H) 6.85 - 6.96 (m, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.62 - 7.76 (m, 4 H) 9.10 (s, 1 H) 9.73 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 509(M+H)⁺.

Ejemplo 27

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carbaldehído

25 A una solución del Ejemplo 21C (100 mg, 0.273 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (74.0 mg, 0.300 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (62.7 mg, 0.328 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después a 35 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 10-40% de acetato de etilo en metanol/CH₂Cl₂(2/1)) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.44 - 2.52 (m, 4 H) 3.10 - 3.18 (m, 4 H) 6.93 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 4 H) 8.35 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 10.42 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 509(M+H)⁺.

Ejemplo 28

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 28A

35 4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo

40 Se añadió 3-oxopentanoato de etilo (5.18 g, 35.9 mmol) a 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (5.77 mL, 43.1 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió sulfato de carbamimidotioato de metilo (4.99 g, 35.9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (~110 °C) durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (~80 mL) y se vertió en un embudo de separación de 250 mL. A continuación, la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (1 x 80 mL), agua (1 x 80 mL), salmuera (1 x 80 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, 0-30% de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 4.38 (c, *J*= 7.1, 2H), 3.14 (c, *J*= 7.5, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (t, *J*= 7.1, 3H), 1.29 (t, *J*= 7.5, 3H).

Ejemplo 28B

ácido 4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxílico

50 El Ejemplo 28A (3.26 g, 14.41 mmol) se disolvió en 30 mL de tetrahidrofurano (30 mL) y se añadió LiOH acuoso 1 molar (28.8 mL, 28.8 mmol). A continuación, se añadió metanol (~10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se desactivó con HCl acuoso (1 M, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron

con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La recristalización (acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z 199 (M+H)⁺.

Ejemplo 28C

N-(2,6-diclorofenil)-4-etil-2-(metiltilio)pirimidino-5-carboxamida

- 5 El Ejemplo 28B (2.1 g, 10.59 mmol) se disolvió en dioxano (42.4 mL), se añadió lentamente cloruro de tionilo (0.928 mL, 12.71 mmol) y después dos gotas de *N,N*-dimetilformamida anhidra. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación, se añadió 2,6-dicloroanilina (2.060 g, 12.71 mmol). Después la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se desactivó cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL).
 10 Los extractos orgánicos se combinaron, a continuación se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso diluido (80 mL), salmuera acuosa saturada (80 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, gradiente de un 0-85% de acetato de etilo/hexano) seguida por recristalización (acetato de etilo/hexano) proporcionó el producto del título. MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 28D

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(metiltilio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- En un matraz de fondo redondo de 50 mL secado en el horno, equipado con un septum y una barra agitadora, se colocaron el Ejemplo 28C (0.800 g, 2.338 mmol) y cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (0.898 g, 7.01 mmol). El matraz se tapó, después se hizo vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. A continuación, se añadió *N,N*-dimetilformamida (9.35 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. A continuación, el matraz se colocó en un baño de hielo y la mezcla se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado (60 mL). Después de diluir con 60 mL de acetato de etilo, la mezcla se vertió en un embudo de separación, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso diluido (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 28E

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 28D. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-50% de metanol/agua 2:1 en acetato de etilo) para obtener el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.90 - 7.67 (m, 4H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, *J* = 4.9, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 6H). MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 28D y sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-40% de metanol/agua 2:1 en acetato de etilo) para obtener el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 6H), 6.70 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.96 - 0.80 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

- 45 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 28D y sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-70% de metanol/agua 2:1 en acetato de etilo) para obtener el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.81 - 7.52 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 8.6, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.00 - 0.75 (m, 4H). MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 28D y sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-70% de metanol/agua 2:1 en acetato de etilo) para obtener el producto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.2, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

10 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 25A (71 mg, 0.195 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (48.1 mg, 0.195 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (44.0 mg, 0.234 mmol) y después TFA (30.0 μL, 0.390 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas y a continuación, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 4 H) 2.96 (s, 3 H) 3.39 (s, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 5.30 - 5.36 (m, 1 H) 6.03 (dd, *J*=17.85, 1.37 Hz, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 1 H) 6.98 (dd, *J*=17.70, 11.29 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.24 Hz, 4 H) 7.92 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 504(M+H)⁺.

Ejemplo 33

6,8-dimetil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

25 Ejemplo 33A

6,8-dimetil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un matraz de fondo redondo de 50 mL secado en el horno, equipado con un septum y una barrita agitadora, se colocaron el Ejemplo 28C (0.800 g, 2.338 mmol) y cloruro de (clorometileno)dimetiliminio (0.898 g, 7.01 mmol). El matraz se tapó, después se hizo vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. A continuación, se añadió *N,N*-dimetilformamida (9.35 mL) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. A continuación, el matraz se colocó en un baño de hielo y la mezcla se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado (60 mL). Después de diluir con 60 mL de acetato de etilo, la mezcla se vertió en un embudo de separación, la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso diluido (1 x 50 mL), salmuera (1 x 50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B

6,8-dimetil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 33A. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para proporcionar el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.60 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.24-3.09 (m, 3H), 2.96-2.82 (m, 5H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 365 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 34

6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una mezcla del Ejemplo 27 (30 mg, 0.059 mmol), una solución de oxalaldehído (40% en H₂O) (85 mg, 0.589 mmol) y amoníaco (7M en metanol, 421 μL, 2.94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente

lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min de 95% A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45 - 2.55 (m, 4 H) 2.88 (s, 3 H) 3.32 - 3.47 (m, 4 H) 7.04 (d, J=8.85 Hz, 2 H) 7.43 (s, 2 H) 7.54 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 - 7.76 (m, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 10.17 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 547(M+H)⁺.

5 Ejemplo 35

6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1D sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 28D y sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) para proporcionar el producto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 4H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.01 (d, J= 9.1, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 2.79 (d, J= 5.0, 6H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H). MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

15 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 36A

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 21C (200 mg, 0.546 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (352 mg, 2.184 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 M) y a continuación, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 5-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 36B

25 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 36A (50mg, 0.129 mmol) se disolvió en diclorometano (1.2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (38.1 mg, 0.155 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (24.63 mg, 0.129 mmol) y después TFA (19.85 μL, 0.258 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.43 - 2.54 (m, 4 H) 3.09 - 3.20 (m, 4 H) 6.91 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 7.14 (t, J=54.78 Hz, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 4 H) 8.04 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 9.95 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 531(M+H)⁺.

35 Ejemplo 37

6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 37A

6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una mezcla del Ejemplo 21C (1000 mg, 2.73 mmol) y CeCl₃ heptahidratado (1017 mg, 2.73 mmol) en CH₂Cl₂/metanol (3/1, 20 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (103 mg, 2.73 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se desactivó con HCl acuoso (0.1 M) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 5-80% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 37B

45 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 37A (56 mg, 0.152 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (73.5 mg, 0.456 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación, se neutralizó con trietilamina (0. mL). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice,

gradiente lineal, 3-50% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 37C

6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 A una solución del Ejemplo 37B (25mg, 0.068 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (19.98 mg, 0.081 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (15.50 mg, 0.081 mmol) y después TFA (10.40 μ L, 0.135 mmol). La mezcla se concentró al vacío y se añadió acetonitrilo (1.5 mL). Después de agitar a 70 °C durante 80 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 A) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetoneitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 2.42 - 2.52 (m, 4 H) 3.09 - 3.17 (m, 4 H) 5.48 (d, *J*=48.52 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J*=9.16 Hz, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.68 (d, *J*=7.63 Hz, 4 H) 7.92 (d, *J*=3.97 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 513(M+H)⁺.

Ejemplo 38

15 6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 37A (80 mg, 0.217 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (53.6 mg, 0.217 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A continuación, se añadió 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (45.7 mg, 0.239 mmol). Después de agitar a 45 °C durante 1 día, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 A) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetoneitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 2.80 - 2.93 (m, 4 H) 3.19 - 3.31 (m, 4 H) 4.67 (s, 2 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.64 - 7.75 (m, 4 H) 9.12 (s, 1 H) 9.79 (s, 1 H). MS (ESI) *m/e* 511(M+H)⁺.

Ejemplo 39

8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 39A

6-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

30 A una mezcla del Ejemplo 9A (200 mg, 1.03 mmol) y carbonato de cesio (1012 mg, 3.11 mmol) en 10 mL de N,N-dimetilformamida se añadió (bromometil)ciclopropano (154 mg, 1.139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un 0-20% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.30 - 0.62 (m, *J*=28.48 Hz, 4 H) 1.07 - 1.53 (m, 1 H) 2.59 (s, 3 H) 3.82 (d, *J*=7.12 Hz, 2 H) 6.53 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 39B

8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 A una solución del Ejemplo 39A (500 mg, 2.022 mmol) en 5 mL de ácido acético se añadió lentamente Br₂ (0.104 mL, 2.022 mmol) en 1 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se vertió sobre 50 mL de hielo-agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos se combinaron, a continuación se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), agua (50 mL), salmuera acuosa saturada (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-25% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.25 - 0.69 (m, 4 H) 1.02 - 1.42 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 3.83 (d, *J*=7.46 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 39C

8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

50 A una suspensión del Ejemplo 39B (100 mg, 0.307 mmol) en 3 mL de tolueno se añadió *m*-CPBA (98 mg, 0.399

mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (70.4 mg, 0.368 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (119 mg, 0.91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 horas, a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera acuosa saturada, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-5% de metanol/CH₂Cl₂ (gradiente lineal) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28 - 0.60 (m, 4 H) 0.75 - 0.90 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.36 - 2.48 (m, 4 H) 2.98 - 3.17 (m, 4 H) 3.78 (d, *J*=7.14 Hz, 2 H) 6.93 (d, *J*=9.12 Hz, 2 H) 7.92 (d, *J*=5.55 Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 10.22 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 469 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 40

8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una mezcla de 8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (25 mg, 0.053 mmol), ácido ciclohexenilborónico (8.05 mg, 0.064 mmol) y carbonato de cesio (35 mg, 0.106 mmol) en 1.5 mL de dioxano y 0.5 mL de agua se desgasificó con nitrógeno y a continuación, se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.7 mg, 0.005 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator® a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-10% de metanol/CH₂Cl₂ (gradiente lineal) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.30 - 0.56 (m, 4 H) 1.17 - 1.29 (m, 1 H) 1.53 - 1.83 (m, 4 H) 2.18 (d, *J*=3.05 Hz, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.36 - 2.48 (m, 4 H) 2.91 - 3.19 (m, 6 H) 3.77 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 6.67 - 6.98 (m, 2 H) 7.55 - 7.81 (m, 3 H) 9.10 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 471 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 41

8-(ciclopent-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 40 sustituyendo el ácido ciclohexenilborónico por ácido ciclopentenilborónico. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-10% de metanol/CH₂Cl₂ (gradiente lineal) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.26 - 0.66 (m, 4 H) 1.05 - 1.45 (m, 1 H) 1.75 - 2.07 (m, *J*=7.46 Hz, 2 H) 2.11 - 2.34 (m, 4 H) 2.40 - 2.55 (m, 5 H) 2.61 - 2.83 (m, 2 H) 3.03 - 3.19 (m, 4 H) 3.81 (d, *J*=7.12 Hz, 2 H) 6.92 (d, *J*=9.16 Hz, 3 H) 7.57 (d, *J*=8.82 Hz, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 457 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 42

8-bromo-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 42A

6-etil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Se añadió lentamente yodoetano (0.747 mL, 9.34 mmol) a una suspensión del Ejemplo 9A (1.64 g, 8.49 mmol) y carbonato de cesio (8.30 g, 25.5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (75 mL cada una). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (100 mL), salmuera acuosa saturada (100 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-20% de acetato de etilo/hexano (gradiente lineal) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.98 (c, *J*=7.14 Hz, 2 H) 6.53 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 42B

8-bromo-6-etil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución del Ejemplo 42A (800 mg, 3.62 mmol) en 5 mL de ácido acético se añadió lentamente una solución de bromo (578 mg, 3.62 mmol) en 1 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación, se desactivó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (30 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (50 mL), salmuera acuosa saturada (50 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-20% de acetato de etilo/hexano (gradiente lineal) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 3.99 (c, *J*=7.01 Hz, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 42C

8-bromo-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.

A una suspensión del Ejemplo 42B (530 mg, 1.77 mmol) en 15 mL de tolueno se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (566 mg, 2.30 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (405 mg, 2.11 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (685 mg, 5.30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 10 horas, a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (80 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (80 mL), salmuera acuosa saturada (80 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-5% de metanol/CH₂Cl₂ (gradiente lineal) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (t, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.36 - 2.51 (m, 4 H) 2.91 - 3.19 (m, 4 H) 3.94 (c, *J*=7.01 Hz, 2 H) 6.93 (d, *J*=9.12 Hz, 2 H) 7.80 - 8.12 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una mezcla del Ejemplo 42C (130 mg, 0.293 mmol), ácido ciclohexenilborónico (44 mg, 0.35 mmol) y carbonato de cesio (191 mg, 0.586 mmol) en dioxano (1.5 mL) y agua (0.5 mL) se purgó con nitrógeno y después se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0.029). La mezcla se calentó en un reactor de microondas Biotage Initiator® a 140 °C durante 20 minutos. La reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (40 mL) y salmuera acuosa saturada (40 mL), se secaron con MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un 0-4% de metanol/CH₂Cl₂ (gradiente lineal) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (t, *J*=6.94 Hz, 3 H) 1.56 - 1.89 (m, 4 H) 2.05 - 2.30 (m, 5 H) 2.35 - 2.52 (m, 6 H) 2.92 - 3.19 (m, 4 H) 3.93 (c, *J*=7.14 Hz, 2 H) 5.87 (s, 1 H) 6.88 (d, *J*=8.72 Hz, 2 H) 7.37 - 7.89 (m, 3 H) 9.09 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 44A

1-fenilquinolino-2,4(1*H*,3*H*)-diona

A una solución de ácido 2-(fenilamino)benzoico (3 g, 14.07 mmol) en ácido acético (10 mL) en nitrógeno se añadió gota a gota anhídrido acético (10 mL, 14.07 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se concentró al vacío, se neutralizó con NaOH acuoso (1 M) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 0-6% de metanol/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 44B

2-(metiltio)-6-fenilpirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona

Una mezcla del Ejemplo 44A (0.800 g, 3.37 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (2.247 mL, 16.86 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 día y a continuación, se concentró al vacío. A la mezcla se añadieron sulfato de *S*-metilisotiurea (0.334 g, 3.71 mmol) y ácido acético (11.5 mL). Después de agitar a 110 °C durante 50 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 7-70% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 44C

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (67.6 mg, 0.274 mmol) a una solución del Ejemplo 44B (73 mg, 0.229 mmol) en tolueno (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla se añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (52.5 mg, 0.274 mmol) y la base de Hunig (108 µL, 0.617 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.43 - 2.54 (m, 4

H) 3.07 - 3.21 (m, 4 H) 6.55 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=9.16$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.47 (m, 3 H) 7.50 - 7.86 (m, 6 H) 8.61 (dd, $J=7.80, 1.36$ Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 10.20 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 463(M+H)⁺.

Ejemplo 45

6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-c]quinolin-5(6H)-ona

5 Ejemplo 45A

1-(2-clorofenil)quinolino-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 44A sustituyendo el ácido 2-(fenilamino)benzoico por ácido 2-(2-clorofenilamino)benzoico.

Ejemplo 45B

10 6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)pirimido[5,4-c]quinolin-5(6H)-ona

Una mezcla del Ejemplo 45A (1.285 g, 4.73 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3.15 mL, 23.65 mmol) se calentó a 65 °C durante 2 horas y a continuación, se concentró al vacío. A la mezcla se añadieron sulfato de *S*-metilisotiourea (1.445g, 5.20 mmol) y ácido acético (16 mL). Después de agitar a 110 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 10-70% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título.

15

Ejemplo 45C

6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-c]quinolin-5(6H)-ona

Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (223 mg, 0.904 mmol) a una solución del Ejemplo 45B (200 mg, 0.565 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (130 mg, 0.678 mmol) y la base de Hunig (267 μ L, 1.526 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 días. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa realizada en una columna Luna C8 AXIA (30 x 75 mm, 100 Å) de Phenomenex utilizando un gradiente de un 10% a un 95% de acetonitrilo: acetato de amonio 10 mM en agua durante 12 minutos con una tasa de flujo de 50 mL/minutos para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.40 - 2.55 (m, 4 H) 3.06 - 3.19 (m, 4 H) 6.47 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 7.41 (t, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.88 (m, 7 H) 8.62 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 10.26 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 497(M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 46

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-c][1,8]naftiridin-5(6H)-ona

Ejemplo 46A

30 ácido 2-(fenilamino)nicotínico

El ácido 2-cloro nicotínico (1.03 g), anilina (1.2 mL) y ácido *p*-toluenosulfónico (112 mg) se calentaron a reflujo en 10 mL de agua durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 70 °C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e 215.1 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 46B

2-(fenilamino)nicotinate de metilo

A una solución del Ejemplo 46A (946 mg) y trietilamina (0.65 mL) en acetona (10 mL) se añadió cloroacetnitrilo (0.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol anhidro al cual se añadió metóxido de sodio (95%, 9 mg). La reacción se calentó a reflujo de nuevo durante 12 horas y a continuación, se concentró. El producto crudo se purificó en gel de sílice (40 g) eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:10 para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/e 229.1 (M + H)⁺.

40

Ejemplo 46C

2-(*N*-fenilacetamido)nicotinato de metilo

45 El Ejemplo 46B (770 mg) se calentó a reflujo en ácido acético durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrar al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se

secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título que se utilizó sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) m/e 270.9 (M + H)⁺.

Ejemplo 46D

4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 5 Al Ejemplo 46C (930 mg) en *m*-xileno (10 mL) se añadió *t*-butóxido de potasio (95%, 810 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 40 mL de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó hasta pH 6 con ácido acético glacial. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El compuesto del título se utilizó sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s a, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 5.94 (s, 1H). MS (ESI) m/e 239.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 46E

3-((dimetilamino)metileno)-1-fenil-1,8-naftiridino-2,4(1H,3H)-diona

El Ejemplo 46D (617 mg) y el acetal dimetilico de la *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se calentaron a 65 °C durante 5 horas. La reacción se concentró para obtener el compuesto del título que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

- 15 Ejemplo 46F

2-(metiltio)-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6H)-ona

El Ejemplo 46E (703 mg) y el sulfato de *S*-metilisotiurea (841 mg) se disolvieron en ácido acético (15 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido que se lavó con metanol y se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) m/e 321.3 (M + H)⁺.

- 20 Ejemplo 46G

2-(metilsulfinil)-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6H)-ona y 2-(metilsulfonyl)-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6H)-ona

- 25 Se añadió el Ejemplo 46F (1.16 g) en metanol (75 mL) a una solución de peroximonosulfato de potasio (22 g) en 200 mL de metanol:agua 5:1. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y a continuación, se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto del título se obtuvo como una mezcla del sulfóxido y la sulfona que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 46H

2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6H)-ona

- 30 El Ejemplo 46G (78 mg), la 4-(4-metilpiperazino)anilina (55 mg) y el ácido trifluoroacético (1 µL) se agitaron en acetonitrilo (2 mL) a 70 °C durante 24 horas. El producto crudo se purificó mediante RP-HPLC (5 µm Sunfire 50 X 250 mm) utilizando una elución en gradiente de 10/90 a 50/50 de acetonitrilo/0.1 % de TFA en agua durante 30 minutos a 254 nm para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ 10.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.86 (s, 3H). MS (ESI) m/e 464.3 (M + H)⁺.

Ejemplo 47

6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6H)-ona.

Ejemplo 47A

ácido 2-(2-clorofenilamino)nicotínico

- 40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46A sustituyendo la anilina por 2-cloroanilina. MS (ESI) m/e 249.1 (M + H)⁺.

Ejemplo 47B

2-(2-clorofenilamino)nicotinato de metilo

- 45 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46B, sustituyendo el Ejemplo 46A por el Ejemplo 47A. MS (ESI) m/e 263.1 (M + H)⁺.

Ejemplo 47C

2-(*N*-(2-clorofenil)acetamido)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46C, sustituyendo el Ejemplo 46B por el Ejemplo 47B. MS (ESI) m/e 304.9 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 47D

1-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46D, sustituyendo el Ejemplo 46C por el Ejemplo 47C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s a, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.97 (s, 1H). MS (ESI) m/e 273.2 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 47E

1-(2-clorofenil)-3-((dimetilamino)metileno)-1,8-naftiridino-2,4(1*H*,3*H*)-diona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46E, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 47D.

Ejemplo 47F

15 6-(2-clorofenil)-2-(metiltio)pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46F, sustituyendo el Ejemplo 46E por el Ejemplo 47E. MS (ESI) m/e 355.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 47G

20 6-(2-clorofenil)-2-(metilsulfinil)pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona y 6-(2-clorofenil)-2-(metilsulfonyl)pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46G, sustituyendo el Ejemplo 46F por el Ejemplo 47F.

Ejemplo 47H

6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona.

25 El compuesto se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 46H, sustituyendo el Ejemplo 46G por el Ejemplo 47G. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 10.05 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.81 (s, 3H). MS (ESI) m/e 498.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 48 (comparativo)

2-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

30 Una mezcla del Ejemplo 21C (160 mg, 0.437 mmol), oxalaldehído (1268 mg, 8.74 mmol) y amoníaco (7M en metanol, 6.24 mL, 43.7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, gradiente lineal, 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0 ppm 6.98 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.51 - 7.66 (m, 3 H) 7.66 - 7.74 (m, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 12.45 (s, 1 H). MS (ESI) m/e 404 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 49

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 El Ejemplo 25A (80 mg, 0.220 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (54.1 mg, 0.220 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina (42.6 mg, 0.242 mmol) y después TFA (33.8 μL, 0.440 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 1.8, 1H), 7.58 (dd, *J* =

8.9, 7.4, 1H), 7.25 (d, $J=8.3$, 1H), 6.98 (dd, $J=17.8$, 11.5, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.16 (p, $J=7.7$, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.85 (s, 6H). MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 49, sustituyendo la *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina por 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa Gilson® (gradiente lineal, 10-70% de acetonitrilo/agua que contenía un 0.2% de TFA) y se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.57 (dd, $J=8.8$, 7.4, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.02 (dd, $J=17.8$, 1.4, 1H), 5.27 (dd, $J=11.4$, 1.4, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H). MS (ESI) m/z 535 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 51

6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 15 El Ejemplo 25A (50 mg, 0.137 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (33.8 mg, 0.137 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió The reaction mixture was stirred at ambient temperatura for 45 minutes y se añadió 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (41.4 mg, 0.151 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (gradiente lineal, 20-80% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el intermedio protegido con boc. El intermedio (51 mg, 0.086 mmol) se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético-diclorometano (0.4 mL, 1:1) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.58 (dd, $J=8.8$, 7.4, 1H), 6.99 (dd, $J=17.8$, 11.4, 1H), 6.87 (d, $J=8.6$, 1H), 6.03 (dd, $J=17.8$, 1.4, 1H), 5.31 (dd, $J=11.4$, 1.4, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.21 - 1.02 (m, 4H). MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 52

6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-{{4-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo el *tert*-butyl 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por 5-(4-aminofenil)hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo. El compuesto del título se obtuvo como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 6.96 (dd, $J=17.8$, 11.4, 1H), 6.70 (d, $J=8.9$, 2H), 6.02 (dd, $J=17.8$, 1.3, 1H), 5.26 (dd, $J=11.4$, 1.4, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 6H). MS (ESI) m/z 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 40 El Ejemplo 37A (80 mg, 0.217 mmol) se disolvió en 2 mL de diclorometano y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (53.6 mg, 0.217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (45.0 mg, 0.239 mmol) y TFA (33.5 µl, 0.435 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de tampón de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 3H), 7.64 (dd, $J=8.6$, 2.1, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.6$, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.09 - 0.95 (m, 4H). MS (ESI) m/z 508 (M+H)⁺.
- 45

Ejemplo 54

- 50 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 53, sustituyendo la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-

espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina por la N^2,N^2 -dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (dd, $J= 8.8, 7.4$, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, $J= 8.2$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.49 (s, 6H). MS (ESI) m/z 496 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 55

6-(2,6-diclorofenil)-2-([4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil)amino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 53, sustituyendo la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina por la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina para obtener el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 4H), 7.73 (dd, $J= 8.8, 7.4$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, $J=9.1$, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H). MS (ESI) m/z 539 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

6-(2,6-diclorofenil)-2-([4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-etenilpirido[4,3- d]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo el 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo. Se obtuvo el compuesto del título como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (dd, $J= 8.8, 7.4$, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.00 (dd, $J= 17.8, 11.4$, 1H), 6.03 (dd, $J= 17.8, 1.5$, 1H), 5.32 (dd, $J= 11.4, 1.4$, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.39 (s, 6H). MS (ESI) m/z 492 (M+H) $^+$.

20 Ejemplo 57

6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 37A (80 mg, 0.217 mmol) se disolvió en 2 mL de diclorometano y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (53.6 mg, 0.217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadió 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (65.6 mg, 0.239 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El intermedio protegido con boc que precipitó se filtró y se trató con una mezcla de ácido trifluoroacético-diclorometano (0.4 mL, 1:1) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.82 (d, $J= 1.9$, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.56 (dd, $J= 8.8, 7.4$, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (d, $J= 8.6$, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 4H). MS (ESI) m/z 494 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58

6-(2,6-diclorofenil)-2-([4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo el 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.80 (d, $J= 2.0$, 1H), 7.73 (dd, $J= 8.6, 2.2$, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, $J= 8.8, 7.4$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, $J= 8.6$, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.38 (s, 6H). MS (ESI) m/z 496 (M+H) $^+$.

45 Ejemplo 59

6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo el 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, $J= 8.2, 2.0$, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.04 (dd, $J= 17.8, 1.4$, 1H), 5.29 (dd, $J= 11.4, 1.4$, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.02 - 2.97 (m,

2H), 2.74 - 2.69 (m, 2H). MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 60A

5 N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-metil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

El Ejemplo 21A (16.5 g, 90 mmol) se disolvió en una mezcla de 358 mL de dioxano y cloruro de tionilo (7.84 mL, 107 mmol). Se añadieron cuatro gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación, se añadió 2-cloro-6-fluoroanilina (17.41 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en un embudo de separación de 1000 mL que contenía 400 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (10% en peso, 200 mL) y salmuera acuosa saturada (200 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-85% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

15 Ejemplo 60B

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(metiltio)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 60A (13.19 g, 42.3 mmol) y *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (16.25 g, 127 mmol). El matraz se tapó, a continuación se hizo vacío y se rellenoó con nitrógeno dos veces. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (169 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de 200 mL de bicarbonato de sodio acuoso. A la mezcla de reacción se añadieron 250 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y salmuera acuosa saturada (200 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-60% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 60C

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(metiltio)-8-vinilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una mezcla del Ejemplo 60B (1000 mg, 2.86 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (1226 mg, 3.43 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió *tert*-butóxido de potasio (1.0 molar en tetrahidrofurano, 3.72 mL, 3.72 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El residuo se redisolvió en diclorometano (125 mL), se vertió en un embudo de separación de 250 mL y se lavó con 100 mL de agua y 100 mL de salmuera acuosa saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-40% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 60D

6-{2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 60C (60 mg, 0.173 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (42.5 mg, 0.173 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (41.6 mg, 0.190 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.00 (dd, *J*= 17.8, 1.4, 1H), 5.27 (dd, *J*= 11.4, 1.4, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.77 - 2.69 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H). MS (ESI) m/z 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

50 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.00 (dd, *J* = 17.8, 1.4, 1H), 5.29 (dd, *J* = 11.4, 1.4, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 5H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 490 (M+H)⁺

Ejemplo 62

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.0, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.00 (dd, *J* = 17.8, 1.3, 1H), 5.27 (dd, *J* = 11.4, 1.3, 1H), 3.61-3.38 (m, 8H), 2.88 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina con la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64-7.41 (m, 6H), 6.95 (dd, *J* = 17.8, 11.4, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.02 (dd, *J* = 17.8, 1.5, 1H), 5.29 (dd, *J* = 11.4, 1.5, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.95 - 0.80 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-il]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.97 (dd, *J* = 17.8, 11.5, 1H), 6.03 (dd, *J* = 17.8, 1.5, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.4, 1.5, 1H), 4.15 (p, *J* = 7.7, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.84 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de 2 dracmas líquidos se colocaron el Ejemplo 28D (35 mg, 0.099 mmol) y diclorometano (994 μL) y después ácido 3-clorobenzoperoxoico (26.7 mg, 0.119 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió metanamina (2 molar en THF, 149 μL, 0.298 mmol). El matraz se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta que la reacción hubo finalizado. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil] amino] pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 66A

N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

El Ejemplo 28B (15 g, 76 mmol) se disolvió en dioxano (300mL) y dicloruro sulfuroso (6.62 ml, 91 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y a continuación, se añadió 2-cloro-6-fluoroanilina (13.22 g, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 100 °C durante 16 horas. Después, el matraz se colocó en un baño de hielo y la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL). Después de diluir con 200 mL de acetato de etilo, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 150 mL), bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 1 x 150 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 150 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 5-85% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 66B

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

A una solución de *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (10.64 g, 83 mmol) en DMF (40 mL) se añadió el Ejemplo 66A (9.03 g, 27.7 mmol) (1355) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de 150 mL de bicarbonato de sodio acuoso. A la mezcla de reacción se añadieron 150 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y salmuera acuosa saturada (100 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal de 2-65% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 66C

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido [4,3-*d*]pirimidin-5 (6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.73 (d, *J*= 9.0, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.94 (d, *J*= 9.0, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 4H), 2.75 - 2.70 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 5H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.68 (d, *J*= 8.5, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 0.95 - 0.80 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 1.1,

1H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$, 1H), 4.07 (p, $J = 7.7$, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil)amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H). MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 70

- 15 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.99 - 9.93 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$, 1H), 3.51- 3.42 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺.

20

25

Ejemplo 71

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-([4-(1-metilpiperidin-4-il]fenil)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 60D, sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina y sustituyendo el Ejemplo 60C por el Ejemplo 66B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 4H). MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺.
- 30
- 35

Ejemplo 72

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El Ejemplo 66B (60 mg, 0.179 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (44.1 mg, 0.179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se añadió 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (48.8 mg, 0.197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y se concentró. El intermedio protegido con boc crudo se trató con una mezcla de TFA/diclorometano (1:1, 0.6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.19 (s a, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.3$, 2H), 3.17 (t, $J = 6.2$, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺.
- 40
- 45
- 50

Ejemplo 73

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.4, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 2.0, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 4H). MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.0, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.9, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo y sustituyendo el Ejemplo 66B por el Ejemplo 28D para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.2, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.0, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.9, 2H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo y sustituyendo el Ejemplo 66B por el Ejemplo 28D para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.5, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). MS (ESI) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 28D (60 mg, 0.170 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (42.0 mg, 0.170 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se añadieron 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (36.1 mg, 0.190 mmol) y TFA (0.05 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.5, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 4H). MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 4H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.4, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 72, sustituyendo el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo y sustituyendo el Ejemplo 66B por el Ejemplo 28D para obtener el compuesto del título como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 2.0, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 7.5, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.3, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.3, 2H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 81A

6-(6-(2,6-diclorofenil)-8-formil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

El Ejemplo 21C (240 mg, 0.655 mmol) se disolvió en diclorometano (8 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (178 mg, 0.721 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (179 mg, 0.721 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 5-70% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 81B

6-(6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinoline-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de oxalaldehído (512 mg, 3.53 mmol), el Ejemplo 81A (100 mg, 0.177 mmol) y amoniaco (2522 μL, 17.65 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 1-8% de CH₃OH/diclorometano) (gradiente, 1-8% de CH₃OH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 81C

6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una mezcla del Ejemplo 81B (48mg, 0.079 mmol) y TFA/diclorometano (mezcla 1:1, 1 mL) se agitó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 2.1, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.4, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.3, 2H). MS (ESI) *m/z* 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 36B, sustituyendo la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de

A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.10 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.16 (t, *J* = 54.7, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 36B, sustituyendo la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por la *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 5.5, 1H), 7.13 (t, *J* = 54.7, 1H), 3.21 - 2.72 (m, 5H), 2.23 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 36B, sustituyendo la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.14 (t, *J* = 54.7, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.87- 1.80 (m, 2H), 1.59- 1.44 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 36A (70 mg, 0.180 mmol) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (44.5 mg, 0.180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y a continuación, se añadió 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (54.8 mg, 0.198 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró y se trató con una mezcla de TFA/diclorometano (1:1, 0.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.23 (t, *J* = 54.7, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 85, sustituyendo el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7'-amino-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolino]-2'(3'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido acético. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 54.5, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 85, sustituyendo el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.16 (t, *J* = 54.6, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.3, 2H), 3.02 - 2.94 (m, *J* = 6.3, 2H). MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

10 Ejemplo 88A

N-(2,6-dimetilfenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μL, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μL, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación, se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más (cabe señalar que, a temperatura ambiente, los sólidos se disolvieron completamente). A la pasta se añadió 2,6-dimetilanilina (352 μL, 2.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL y se diluyó con 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 88B

6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 88A (555 mg, 1.841 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μL), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (707 mg, 5.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 88C

35 6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 88B (70 mg, 0.225 mmol) se disolvió en diclorometano (2248 μL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (60.5 mg, 0.270 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadió 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (50.8 mg, 0.270 mmol) y después TFA (34.6 μL, 0.450 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se añadió 1 mL de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50%, metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 0.97 - 0.69 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 88B (70 mg, 0.225 mmol) se disolvió en diclorometano (2248 μL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (60.5 mg, 0.270 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadió 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (50.8 mg, 0.270 mmol) y después

5 TFA (34.6 μ L, 0.450 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se añadió 1 mL de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50%, metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) y después la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.76 (s a, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 10H), 2.04 (s, 6H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.36 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 483 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 90

6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 90A

N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

15 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2-cloro-6-metilanelina (351 μ L, 2.86 mmol) y piridina (495 μ L, 6.12 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 90B

6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

30 En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 90A (607 mg, 1.886 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (707 mg, 5.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 90C

6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 88C, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 90B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo) y después la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 0.96 - 0.76 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 91

6-(2-cloro-6-metilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

50 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 90B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) y después la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.10 (s a, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.77 (s a, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 10H), 2.12 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.38 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*

503 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfanil]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la 4-(2-(dimetilamino)etil)anilina. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50%, metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 7.5, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.2, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 9H). MS (ESI) *m/z* 500 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 93

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

15 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 85, sustituyendo el 7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.95 (s a, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.14 (t, *J* = 54.6, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.4, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.3, 2H). MS (ESI) *m/z* 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 36B, sustituyendo la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.5, 2.2, 1H), 7.14 (t, *J* = 54.7, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.98 - 0.76 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

30 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 95A

1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)pirrolidina.

35 A una solución de 1*H*-inden-2(3*H*)-ona (6 g, 45.4 mmol) en 100 mL de metanol se añadieron pirrolidina (7.51 mL, 91 mmol), cianoborohidruro de sodio (5.71 g, 91 mmol) y ácido acético (5.20 ml, 91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se concentró. El residuo crudo se disolvió en 400 mL de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 400 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 200 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La recristalización en acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 188 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 95B

1-(5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)pirrolidina.

45 A una solución del Ejemplo 95A (8.38 g, 44.7 mmol) en TFA (320 mL, 4154 mmol) se añadió ácido nítrico concentrado (2.86 mL, 44.7 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-15 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 200 mL de acetato de etilo. La solución orgánica se vertió en un embudo de separación y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 150 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 100 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 233.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 95C

2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina.

A una solución del Ejemplo 95B (7.25 g, 31.2 mmol) en 156 mL de metanol se añadió paladio sobre carbón (10% en peso) (7.25 g, 6.81 mmol). En la mezcla de reacción se hizo vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces, se hizo vacío y se rellenó con hidrógeno. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se agitara en H₂ (1 atm, globo) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 203.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 95D

6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 36B, sustituyendo la 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por el Ejemplo 95C. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.28 - 6.99 (m, 2H), 3.16 - 2.93 (m, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 4H). MS (ESI) m/z 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonyl]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Una mezcla del Ejemplo 92 (20 mg, 0.040 mmol) y peroximonosulfato de potasio (200 mg, 0.325 mmol) en metanol (1 mL), tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado que se formó se filtró y el sólido se lavó con agua (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.9, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.9, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) m/z 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(quinolin-8-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 97A

4-etil-2-(metiltio)-*N*-(quinolin-8-il)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μL, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μL, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió quinolin-8-amina (412 mg, 2.86 mmol) y piridina (495 μL, 6.12 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 97B

8-metil-2-(metiltio)-6-(quinolin-8-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 97A (475 mg, 1.464 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μL), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (707 mg, 5.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de

etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 97C

8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(quinolin-8-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 88C, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 97B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo) seguida por recristalización en acetato de etilo/hexano y purificación con HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.4, 1.6, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.2, 1.3, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 4.2, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.7, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 2H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 4.5, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.43 - 0.87 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 475 (M+H)⁺.
- 10
- 15

Ejemplo 98

6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 98A

N-(2-clorofenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

- 20 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μL, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μL, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2-cloroanilina (301 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.
- 25

Ejemplo 98B

6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- En un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 98A (605 mg, 1.966 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μL), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (755 mg, 5.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.
- 35
- 40

Ejemplo 98C

6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El Ejemplo 98B (70 mg, 0.220 mmol) se disolvió en diclorometano (2203 μL) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (59.2 mg, 0.264 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (65.6 mg, 0.264 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc.
- 45
- 50 El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.26 (s a, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.89 (s a, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.51

(m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

6-(2-clorofenil)-2-((4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 98B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.09 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.48 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 9.1$, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 2H). MS (ESI) m/z 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

8-metil-6-(naftalen-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 100A

4-etil-2-(metiltio)-*N*-(naftalen-1-il)pirimidino-5-carboxamida

15 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta obtenida en el paso anterior se añadió naftalen-1-amina (409 mg, 2.86 mmol). A 20 continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL y se diluyó con 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 100B

8-metil-2-(metiltio)-6-(naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 100A (695 mg, 2.149 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (755 mg, 5.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 30 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 100C

8-metil-6-(naftalen-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 100B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. A continuación, se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~ 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.26 (s a, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.93 (s a, 1H), 7.82-7.47 (m, 7H), 7.23 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 6.1$, 2H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

2-((4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]amino)-8-metil-6-(naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 100B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por la recristalización en una

mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 10.09 (s a, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.80 (s a, 2H), 7.73 - 7.46 (m, 6H), 6.97 (d, $J = 9.1$, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H). MS (ESI) m/z 505 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 102

6-(2,5-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 102A

N-(2,5-diclorofenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

10 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μL , 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μL , 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2,5-dicloroanilina (463 mg, 2.86 mmol). A continuación, la
15 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL y se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 102B

20 6-(2,5-diclorofenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 102A (575 mg, 1.68 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μL), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (755 mg, 5.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

30 Ejemplo 102C

6-(2,5-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 102B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. A continuación, se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~ 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ^1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo- d_6) δ 10.39 (s a, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.98 (s a, 2H), 7.88 (s a, 1H), 7.83 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.77-7.59 (m, 5H), 7.23 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) m/z 452 (M+H) $^+$.

Ejemplo 103

45 6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona

Ejemplo 103A

4-etil-*N*-(2-fluoro-6-metilfenil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

50 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μL , 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μL , 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2-fluoro-6-metilnilina (357 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 103B

6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 103A (585 mg, 1.916 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (736 mg, 5.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 103C

6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 103B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.30 (s a, 2H), 9.19 (s, 1H), 7.89 (s a, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 3H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

2-([4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil)amino)-6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 103B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por la recrystalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.10 (s a, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.76 (s a, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.20 (d, *J* = 0.6, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 105A

4-etil-2-(metiltio)-*N*-(2-(oxazol-5-il)fenil)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2-(oxazol-5-il)anilina (457 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 105B

8-metil-2-(metiltio)-6-(2-(oxazol-5-il)fenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 105A (645 mg, 1.895 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (736 mg, 5.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 105C

8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 105B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.33 (s a, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.77 - 7.48 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 105B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.11 (s a, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.78 (s a, 2H), 7.69 - 7.46 (m, 4H), 6.95 (d, *J* = 9.1, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

4-cloro-3-[8-metil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo

Ejemplo 107A

4-cloro-3-(4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamido)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 3-amino-4-clorobenzoato de metilo (530 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 107B

4-cloro-3-(8-metil-2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)benzoato de metilo

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 107A (827 mg, 2.255 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L) y después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (736 mg, 5.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La

purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 107C

4-cloro-3-[8-metil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 107B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.28 (s a, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 0.9, 3H). MS (ESI) *m/z* 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

- 15 4-cloro-3-[2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metil-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 107B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.12 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.76 (s a, 2H), 7.66 (d, *J* = 0.8, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 9H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 548 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

- 25 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

30 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 37B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.38 (s a, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.8, 7.4, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.53 (d, *J* = 48.4, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 470 (M+H)⁺.

- 35 Ejemplo 110

6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

40 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 37B y sustituyendo el 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 6-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹HRMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.39 (s a, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 3H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.52 (d, *J* = 48.4, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.3, 2H). MS (ESI) *m/z* 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

50 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 37B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 um 100 A AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-

95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 4H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 7.4, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.1, 2H), 5.48 (d, *J* = 48.4, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 541 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 112

6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona,

10 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 37B y sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la *N*²,*N*²-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2,5-diamina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.1, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.1, 1H), 5.49 (d, *J* = 48.4, 2H), 3.12 - 2.92 (m, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

20 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo el Ejemplo 88B por el Ejemplo 37B y sustituyendo la 1-(4-aminofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.6, 1H), 5.50 (d, *J* = 48.4, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.01 - 0.74 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

30 2-[[4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil]sulfanyl]-*N*-metilacetamida

35 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la 2-(4-aminofeniltio)-*N*-metilacetamida. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.61 (d, *J* = 4.7, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 500 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 115

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

45 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la 1,1,2-trimetilisindolin-5-amina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.5, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 480 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 116

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

- El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la *N*¹-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 1.2, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.9, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 5H), 1.52 - 1.36 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.
- 5 Ejemplo 117
- 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona
- Ejemplo 117A
- 4-etil-*N*-(2-hidroxifenil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida
- 15 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta \sim 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta obtenida en el paso anterior se añadió 2-aminofenol (312 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 \times 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 \times 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 \times 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.
- 20 Ejemplo 117B
- 25 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona
- En un vial de centelleo, equipado con una barra agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 117A (595 mg, 2.039 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (789 mg, 6.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.
- 30 Ejemplo 117C
- 35 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona
- El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 117B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-70% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo a continuación. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, \sim 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico y el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.8, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.2, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.6, 1.2, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.1, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 400 (M+H)⁺.
- 40 Ejemplo 118
- 50 6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona
- Ejemplo 118A

4-etil-*N*-(2-hidroxi-6-metilfenil)-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 2-amino-3-metilfenol (352 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 118B

6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 118A (385 mg, 1.269 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (789 mg, 6.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 118C

6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 118B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-70% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~ 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico y el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA. ^1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.78 (s a, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.99 (s a, 2H), 7.90 (s a, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 2H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.1, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 119A

4-etil-2-(metiltio)-*N*-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-amina (358 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 119B

8-metil-2-(metiltio)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 119A (535 mg, 1.929 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (741 mg, 5.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

10 Ejemplo 119C

8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 119B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-70% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.33 (s a, 2H), 9.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.1, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 416 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 120

2-[(4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfonyl]-*N*-metilacetamida

Una mezcla del Ejemplo 114 (50 mg, 0.100 mmol) y peroximonosulfato de potasio (307 mg, 0.500 mmol) en metanol (1 mL), tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.9, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.9, 2H), 7.77 (s a, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.7, 3H), 2.29 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 532 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 121

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 28D y sustituyendo el 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por el 5-amino-1,1-dimetilisoindolino-2-carboxilato de *tert*-butilo. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.73 (s a, 2H), 9.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.66 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 78, sustituyendo la 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina por la 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)anilina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 7.4, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.1, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 8H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 123A

N-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

5 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta \sim 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (317 mg, 2.86 mmol). A
10 continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 123B

6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 123A (392 mg, 1.345 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (662 mg, 5.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0
20 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 123C

6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el
30 Ejemplo 119B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 0-20% de CH₃OH:H₂O 2:1 en acetato de etilo) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, \sim 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.37 (s a, 2H), 9.17 (s, 1H), 7.89 (s a, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5, 1H),
35 4.27 (s, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.0, 2H), 2.22 (d, *J* = 0.5, 3H), 2.05 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 124A

N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

40 A una solución del Ejemplo 28B (539 mg, 2.72 mmol) en diclorometano (5440 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (5.27 μ L, 0.068 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta \sim 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (250 μ L, 2.86 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta obtenida en el paso anterior se añadió 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (320 mg, 2.86
45 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

50 Ejemplo 124B

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 124A (504 mg, 1.724 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7365 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (662 mg, 5.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 124C

6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 124B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.31 (s a, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.47 - 3.31 (m, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 28D (70 mg, 0.199 mmol) se disolvió en dicloroetano (1987 μ L) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (53.4 mg, 0.238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadieron ácido trifluoroacético (30.6 μ L, 0.397 mmol) y *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benzeno-1,4-diamina (45.6 mg, 0.238 mmol) y se concentró la mezcla de reacción. Después de la adición de 1.5 mL de acetonitrilo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.00 (s a, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.78 - 7.47 (m, 6H), 6.55 (d, *J* = 8.9, 2H), 5.54 (d, *J* = 7.1, 1H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 4H), 1.65 - 1.43 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 88B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de bis HCl. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.50 (s a, 2H), 9.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 2.1, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H); 3.01 (t, *J* = 6.3, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 90B. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de bis HCl. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.47 (s a, 2H), 9.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 2.0, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.4, 1H),

4.24 (s, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 6.3$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

6-(2,6-diclorofenil)-8-(1-hidroxiethyl)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El Ejemplo 27 (48 mg, 0.094 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1.5 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió bromuro de metilmagnesio (94 µL, 0.188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se concentró. El residuo crudo se purificó directamente mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-15% de etil metanol/diclorometano) para proporcional el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, $J = 8.6$, 4H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 9.1$, 2H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.88 (s a, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.3$, 3H). MS (ESI) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

5-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por el 5-amino-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-15% de etil metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8$, 2.7, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

25 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la *N*¹-(2-(dimetilamino)etil)benceno-1,4-diamina. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título como una sal de bis TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 8.7$, 7.5, 1H), 7.44 (d, $J = 1.1$, 1H), 6.68 (d, $J = 8.7$, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 6.3$, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

35 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la 4-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)anilina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.7$, 7.5, 1H), 7.45 (d, $J = 1.1$, 1H), 6.92 (d, $J = 9.1$, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 4H), 2.50 - 2.40 (m, 10H), 2.21 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H). MS (ESI) m/z 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

45 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la *N*¹-(4-(dimetilamino)ciclohexil)benceno-1,4-diamina (mezcla *cis:trans* 1:1). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 µm 100 Å AXIA (30mm × 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título (isómero de elución rápida) como una sal de bis TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.72 - 7.49 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$, 2H), 3.34 - 3.11 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m,

4H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 2H). MS (ESI) m/z 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*cis*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la *N*¹-(4-(dimetilamino)ciclohexil)benceno-1,4-diamina (mezcla *cis:trans* 1:1). La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 A AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título (isómero de elución lenta) como una sal de bis TFA. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 2H). MS (ESI) m/z 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 134 (comparativo)

7-(2,6-diclorofenil)-5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*e*][1,2,4]triazin-8(7*H*)-ona

15 Ejemplo 134A

2-acetoxi-2-cloro-3-oxopentanoato de etilo

A una solución agitada de 3-oxopentanoato de etilo (10.1 g, 70.1 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (6.55 mL, 81 mmol). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio (2 x 100 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener 2-cloro-3-oxopentanoato de etilo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificar. A una solución enfriada con hielo y agitada de ácido acético glacial (50 mL) en *N,N*-dimetilformamida (250 mL) se añadió lentamente trietilamina (50 mL). Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadió el 2-cloro-3-oxopentanoato de etilo (12.5 g, 70.0 mmol) y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se vertió sobre agua (200 mL) y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-acetoxi-3-oxopentanoato de etilo. A una solución enfriada con hielo y agitada de 2-acetoxi-3-oxopentanoato de etilo (7.7 g, 38.1 mmol) en diclorometano (95 mL) se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (3.56 mL, 43.8 mmol). A continuación, se retiró el baño refrigerante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 150 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificar.

Ejemplo 134B

5-etil-3-(metiltio)-1,2,4-triazino-6-carboxilato de etilo

35 A una solución agitada del Ejemplo 134A (2.93 g, 12.38 mmol) y bicarbonato de sodio (2.080 g, 24.76 mmol) en etanol (141 mL) se añadió la sal de HI de (*E*)-carbamohidrazonotioato de metilo (3.9 g, 16.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación y se añadieron agua (250 mL) y acetato de etilo (200 mL). Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio (150 mL) y salmuera acuosa saturada (150 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 3-50% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 134C

ácido 5-etil-3-(metiltio)-1,2,4-triazino-6-carboxílico

45 A una solución agitada del Ejemplo 134B (1.74 g, 7.66 mmol) en tetrahidrofurano (15.31 mL) se añadió hidróxido de litio (15.31 mL, 15.31 mmol) con ~5 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa uno molar de ácido clorhídrico (20 mL). La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación y se añadió acetato de etilo (80 mL). Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó con salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La recristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 134D

N-(2,6-diclorofenil)-5-etil-3-(metiltio)-1,2,4-triazino-6-carboxamida

A una solución del Ejemplo 134C (0.830 g, 4.17 mmol) en diclorometano (8.33 mL) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (8.06 μ L, 0.104 mmol) y la pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (0.383 mL, 4.37 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta obtenida se añadió la anilina 2,6-dicloroanilina (0.709 g, 4.37 mmol) y piridina (0.758 mL, 9.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL y se diluyó con 50 mL de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-100% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 134E

7-(2,6-diclorofenil)-5-metil-3-(metiltio)pirido[4,3-*e*][1,2,4]triazin-8(7*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 134D (430 mg, 1.253 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5011 μ L) y después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (481 mg, 3.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-60% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 134F

7-(2,6-diclorofenil)-5-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*e*][1,2,4]triazin-8(7*H*)-ona

El Ejemplo 134E (55 mg, 0.156 mmol) se disolvió en dicloroetano (1557 μ L) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (41.9 mg, 0.187 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se añadió 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (46.4 mg, 0.264 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~ 5 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ^1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 11.23 (s a, 1H), 9.15 (s a, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 5H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 135 (comparativo)

7-(2,6-diclorofenil)-5-metil-3-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*e*][1,2,4]triazin-8(7*H*)-ona

El Ejemplo 134E (55 mg, 0.156 mmol) se disolvió en diclorometano (1557 μ L) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (41.9 mg, 0.187 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se añadieron 2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (35.2 mg, 0.187 mmol) y TFA (24 μ L, 0.311 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se añadió 1 mL de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 2% de trietilamina) proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 8.3, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.97 - 0.81 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

6-(2-cloro-6-hidroxifenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Ejemplo 136A

N-(2-cloro-6-hidroxifenil)-4-etil-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxamida

A una solución del Ejemplo 28B (830 mg, 4.19 mmol) en diclorometano (8370 μ L) se añadió una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (8.1 μ L, 0.105 mmol). La pasta fluida se enfrió hasta ~ 5 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (385 μ L, 4.40 mmol) gota a gota mediante una jeringuilla. Se permitió que la mezcla de reacción evolucionara a 5-10 °C durante 1 hora, a continuación se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. A la pasta se añadió metil 2-amino-3-metilfenol (631 mg, 4.40 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 125 mL, se diluyó con 50 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 40 mL), ácido fosfórico acuoso 1 molar (1 x 40 mL) y salmuera acuosa saturada (1 x 40 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 10-100% de acetato de etilo/hexano), a continuación se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 136B

6-(2-cloro-6-hidroxifenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

En un vial de centelleo, equipado con una barrita agitadora y un septum, se colocaron el Ejemplo 136A (590 mg, 1.822 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7288 μ L), después *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (700 mg, 5.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. A la mezcla de reacción se añadieron 80 mL de acetato de etilo y la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación de 250 mL. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (10% en peso, 50 mL) y salmuera acuosa saturada (50 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 30-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 136C

6-(2-cloro-6-hidroxifenil)-2-[[1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 98C, sustituyendo el Ejemplo 98B por el Ejemplo 136B y sustituyendo 7-amino-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo por 5-amino-1,1-dimetilisoindolino-2-carboxilato de *tert*-butilo. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 20-100% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el intermedio protegido con Boc. El producto se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de diclorometano y 1 mL de acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico, ~ 5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.45 (s a, 2H), 9.52 (s a, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.13 - 6.93 (m, 2H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 1.0, 3H), 1.63 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El Ejemplo 28D (70 mg, 0.199 mmol) se disolvió en dicloroetano (1987 μ L) y se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (53.4 mg, 0.238 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se añadieron ácido trifluoroacético (30.6 μ L, 0.397 mmol) y 1-(5-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (55.2 mg, 0.238 mmol) y la mezcla de reacción se concentró. Después de la adición de 1.5 mL de acetonitrilo, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera acuosa saturada (20 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 Å AXIA (30mm x 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título como una sal de bis TFA. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 11.03 (s a, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.63 (s a, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4, 1H), 4.97 - 4.49 (m, 4H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 - 1.75 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la 4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)anilina. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.7, 7.7, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la 4-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)anilina y sustituyendo el Ejemplo 28D por el Ejemplo 88B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.1, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 9.1, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 2.55 - 2.50 (m, 5H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 1.0, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 1.64 - 1.51 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 125, sustituyendo la *N*¹-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,4-diamina por la 4-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)anilina y sustituyendo el Ejemplo 28D por el Ejemplo 37B. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 A AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de acetato de amonio en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.0, 1H), 7.74-7.65 (m, 4H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 7.4, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 48.4, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 4H), 2.55 - 2.50 (m, 4H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 584 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

6-(2,6-diclorofenil)-2-[(2-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 137, sustituyendo la 1-(5-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-amina por la 2-(2-(dimetilamino)etil)isoindolin-5-amina. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna Redi-Sep®, Isco®, gradiente lineal, 2-50% de metanol:H₂O 2:1 en acetato de etilo con un 5% de trietilamina) seguida por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Luna C8(2) 5 μ m 100 A AXIA (30mm \times 75mm) de Phenomenex utilizando un gradiente de acetonitrilo (A) y un 0.1% de ácido trifluoroacético en agua (B) con una tasa de flujo de 50 mL/min (0-0.5 min 10% de A, 0.5-7.0 min gradiente lineal de un 10-95% de A, 7.0-10.0 min 95% de A, 10.0-12.0 min gradiente lineal de un 95-10% de A) proporcionó el compuesto del título como una sal de bis TFA. ¹H RMN (300 MHz, sulfóxido de dimetilo-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.2, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 7.3, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 4H), 3.60 - 3.28 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 2.23 (d, *J* = 1.1, 3H). MS (ESI) *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

Ensayo de Wee1

La cinasa Wee1 se sometió a ensayo utilizando un ensayo de unión en equilibrio con fluorescencia resuelta en el tiempo que monitorizaba el desplazamiento de una sonda de cinasas reversible rápidamente que compite con el ATP marcada con Oregon Green (*N*-(2-(2-(2-(4-(4-(5-cloro-4-(2-(1-hidrox ciclobutil)tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)fenil)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)-2',7'-difluoro-3',6'-dihidroxi-3-oxo-3*H*-espiro[isobenzofuran-1,9'-xanteno]-5-

ES 2 606 640 T3

5 carboxamida) por inhibidores de Weel competitivos. La cinasa Weel con el identificador GST (Carnabio n.º 05-177, concentración final de 2 nM), se mezcló con la sonda fluorescente (concentración final de 300 nM, $K_d = 137$ nM) y un anticuerpo contra GST marcado con terbio (concentración final de 1 nM, Invitrogen n.º PV3551) y a continuación, el inhibidor (entre 0.003 y 10 micromolar) en un volumen final de 18 μ L de tampón para cinasas (HEPES 20 mM, pH 7.5, $MgCl_2$ 10mM, Na_3VO_4 100 μ M, 0.0075% de Triton X-100, DTT 1 mM, 2% de DMSO), se incubó (1 hora) para permitir que se alcanzara el 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).

La Tabla 1 presenta los datos de unión a la enzima (K_i) para compuestos ilustrativos.

Ejemplo	Unión a Wee-1 (K_i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K_i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K_i nM)
1	0.071	17	>3	33	0.48
2	0.011	18	1.7	34	<0.001
3	0.14	19	>3	35	<0.001
4	0.125	20	0.5	36	<0.001
5	0.018	21	0.003	37	<0.001
6	0.002	22	0.002	38	<0.001
7	0.9	23	0.003	39	0.12
8	0.042	24	<0.001	40	0.19
9	0.15	25	0.001	41	0.11
10	0.094	26	<0.001	42	0.058
11	0.11	27	<0.001	43	0.021
12	0.92	28	<0.001	44	0.016
13	0.084	29	<0.001	45	0.002
14	0.32	30	<0.001	46	0.048
15	1.3	31	<0.001	47	0.008
16	0.91	32	<0.001	48	0.004
49	0.3	81	0.4	113	0.4
50	0.5	82	0.1	114	0.8
51	0.4	83	0.2	115	0.2
52	1.8	84	0.328	116	0.1
53	0.3	85	0.265	117	2.0
54	0.4	86	0.305	118	0.6

ES 2 606 640 T3

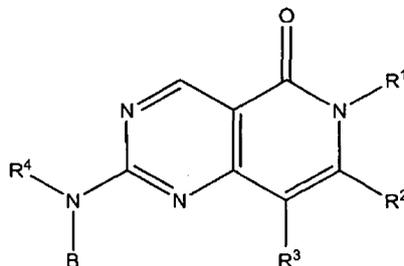
Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)
55	0.6	87	0.254	119	1.6
56	0.5	88	0.544	120	0.3
57	0.1	89	0.897	121	0.1
58	0.1	90	0.193	122	0.4
59	0.1	91	0.22	123	1.3
60	0.5	92	0.378	124	1.6
61	0.3	93	0.358	125	0.3
62	0.3	94	0.568	126	0.4
63	0.9	95	0.38	127	0.3
64	0.5	96	1.8	128	2.0
65	127	97	28.2	129	0.2
66	0.9	98	0.5	130	0.3
67	0.8	99	0.9	131	0.2
68	0.9	100	4.3	132	0.4
69	2.4	101	2.8	133	0.5
70	1.6	102	17.8	134	6.5
71	1.2	103	0.9	135	5.7
72	5.1	104	0.9	136	0.2
73	1.5	105	122	137	0.4
74	0.6	106	115	138	0.2
75	0.8	107	321	139	2.1
76	0.5	108	242	140	0.2
77	0.3	109	0.3	141	1.0
78	0.2	110	0.4		
79	0.4	111	0.2		

ES 2 606 640 T3

Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)	Ejemplo	Unión a Wee-1 (K _i nM)
80	0.5	112	0.4		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



fórmula (I)

5 donde

B es

(a) cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo está sustituido con uno o más R⁵;

o

10 (b) un heterociclilo de 5-16 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico, donde el heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más R⁶;

15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, aril(alquil C₁₋₆-), (cicloalquil C₃₋₈)-(alquil C₁₋₆-) o heteroaril(alquil C₁₋₆-); donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈ de R¹, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO₂, halo, -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^bNR^c; y (b) el cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo de R¹, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, CN, NO₂, -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;

20

R² es hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆;

25 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril(alquil C₁₋₆-), cicloalquil(alquil C₁₋₆-), heteroaril(alquil C₁₋₆-), heterocicloalquil(alquil C₁₋₆-), C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹ o -(alquil C₁₋₄)-NR¹⁰R¹¹, donde el alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ de R³, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆ y donde el cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de R³, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y -NR⁹R¹¹;

30

o R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un anillo arilo o heterocíclico de 5-8 miembros, donde el anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R⁵, cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱR^k, C(O)ORⁱ, NRR^k, NRⁱC(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, S(O)₂NRⁱR^k, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril(alquil C₁₋₆-), cicloalquil(alquil C₁₋₆-), heteroaril(alquil C₁₋₆-) o heterocicloalquil(alquil C₁₋₆-); donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de otro resto, está sustituido opcionalmente con uno o más R¹²;

40 R⁶, cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO₂, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₄)heterocicloalquil-, -(alquil C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆)₂, OR^l, SR^l, C(O)R^l, C(O)NR^mRⁿ, C(O)OR^l, NR^mRⁿ, NRⁱC(O)R^m,

$S(O)_2R^l$, $NR^mS(O)_2R^l$ o $S(O)_2NR^mR^n$;

R^7 , cada vez que se presenta, es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo o heterocicloalquilo;

5 R^8 y R^9 , cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{10} y R^{11} , cada vez que se presentan, son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{12} , cada vez que se presenta, es independientemente CN, NO_2 , halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^p , SR^p , $C(O)R^p$, $C(O)NR^qR^r$, $C(O)OR^p$, NR^qR^r , $NR^qC(O)RP^p$, $S(O)_2R^p$, $NR^qS(O)_2R^p$ o $S(O)_2NR^qR^r$;

10 R^a , cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^b y R^c , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

15 R^d , cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^c y R^f , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

R^g y R^h , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

20 R^i , cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; y donde el cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

30 R^j y R^k , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y donde el arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

35 R^l , cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y donde el arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

40 R^m y R^n , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo; donde el alquilo C_{1-6} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $-N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y donde el arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^p , cada vez que se presenta, se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo; y

50 R^q y R^r , cada vez que se presentan, se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es alquilo C_{1-8} o alquenoilo C_{2-8} , donde el alquilo C_{1-8} o alquenoilo C_{2-8} está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$.
3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es fenilo, donde el fenilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$.
4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es aril(alquil C_{1-6})- donde el arilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bNR^c$.
5. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es (cicloalquil C_{3-8})-(alquil C_{1-6})- donde el cicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por CN, NO_2 , halo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-NR^bR^c$, $NR^bC(O)R^a$, $-NHC(O)NHR^b$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NHSO_2R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es hidrógeno.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 y R^3 se pueden unir entre sí para formar un anillo arilo o heteroarilo de 5-8 miembros, donde el anillo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es hidrógeno o halo.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es alquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} o alquenoilo C_{2-6} está sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6})₂ y $-(alquilo C_{1-4})-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} es H y R^{11} se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo y heterocicloalquilo.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenoilo C_{3-8} , donde el cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenoilo C_{3-8} está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es $C(O)R^7$, $C(O)NR^8R^9$ o $C(O)Ok^7$.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es hidrógeno.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es fenilo sustituido con uno o más R^5 .
15. El compuesto de la reivindicación 14, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es fenilo, donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres R^5 , y
- R^5 , cada vez que se presenta, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , OR^i , cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil(alquil C_{1-6})-; donde el heterocicloalquilo, solo o como parte de otro

resto, está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R¹²; y

R¹², cada vez que se presenta, es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o C(O)R^p.

5 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es cicloalquilo C₃₋₈, tetrahidronaftilo o indanilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, tetrahidronaftilo o indanilo está sustituido con uno, dos o tres R⁵, y R⁵, cada vez que se presenta, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, SR^l, C(O)R^l, C(O)NR^lR^k, C(O)OR^l, NR^lR^k, NR^lC(O)R^l, S(O)₂R^l, NR^lS(O)₂R^l o S(O)₂NR^lR^k.

10 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es un heterociclilo monocíclico, donde el heterociclilo es un heteroarilo de 5-7 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁶, y R⁶, cada vez que se presenta, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, C(O)R^l, C(O)OR^l, NR^mRⁿ o S(O)₂R^l.

15 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es un heterociclilo bicíclico, donde el heterociclilo es un heterociclilo bicíclico de 7-11 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁶, y R⁶, cada vez que se presenta, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, C(O)R^l, C(O)OR^l, NR^mRⁿ o S(O)₂R^l.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde B es un heterociclilo tricíclico, donde el heterociclilo es un heterociclilo tricíclico de 10-15 miembros que está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁶, y R⁶, cada vez que se presenta, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, OR^l, C(O)R^l, C(O)OR^l, NR^mRⁿ o S(O)₂R^l.

20 20. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, que es

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-6-(prop-2-en-1-il)-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-6-fenil-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;

25 2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-6-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-bencil-*N*-metil-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxamida;

6-bencil-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;

6-(2-clorofenil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;

2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carboxilato de etilo;

30 6-bencil-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-(2-metilbencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

8-bromo-6-(2,6-difluorobencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-(3-metilbencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

35 6-(2-fluorobencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-{{[2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]metil}benzonitrilo;

6-(2-clorobencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-(2,6-diclorobencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

40 6-(4-*tert*-butilbencil)-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

6-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

[2-{{[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}-5-oxo-8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]acetato de etilo;

- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-[(fenilamino)metil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-8-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 5 8-(1*H*-bencimidazol-2-il)-6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidino-8-carbaldehído;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)aminol]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6,8-dimetil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-bromo-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 8-(ciclopent-1-en-1-il)-6-(ciclopropilmetil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-bromo-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]aminol]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-(ciclohex-1-en-1-il)-6-etil-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona;
- 30 2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]-6-fenilpirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-clorofenil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirimido[5,4-*c*][1,8]naftiridin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-[[4-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(hidroximetil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-(hidroximetil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-etenil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-etenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1*H*-imidazol-2-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-{{4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil}amino}pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 40 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilamino)pirido[4,3-

- d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 5 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-metilfenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfanil]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(difluorometil)-2-[[2-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[[2-(dimetilamino)etil]sulfonil]fenil}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-6-(quinolin-8-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-clorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metilpirido(4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 8-metil-6-(naftalen-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metil-6-(naftalen-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,5-diclorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-6-(2-fluoro-6-metilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metil-6-[2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 4-cloro-3-[8-metil-5-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo;
- 4-cloro-3-[2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-metil-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il]benzoato de metilo;
- 30 6-{2,6-diclorofenil}-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenil}amino)-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1'*H*-inden-5-il]amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 35 6-(2,6-diclorofenil)-8-(fluorometil)-2-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-({4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil}sulfanil]-*N*-metilacetamida;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1'*H*-isoindol-5-il)amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

- 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-[(4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfonil]-*N*-metilacetamida;
- 5 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-hidroxifenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-hidroxi-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 10 2-[(4-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]fenil)sulfonil]-*N*-metilacetamida;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 15 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-({4-[(1-metilpirrolidin-3-il)amino]fenil}amino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-dimetilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-(1-hidroxietil)-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 20 5-[[6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il]amino]-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-[[*cis*-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 25 6-(2-cloro-6-hidroxifenil)-2-[(1,1-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-[[2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il]amino]pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-6-(2,6-dimetilfenil)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
- 30 6-(2,6-diclorofenil)-2-[(4-{4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il}fenil)amino]-8-(fluorometil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona; o
- 6-(2,6-diclorofenil)-2-({2-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il}amino)-8-metilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.
- 35 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este.
23. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso

en un método para disminuir el volumen tumoral en un mamífero que comprende administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable.