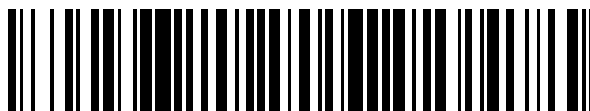


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 255**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013** **PCT/US2013/030629**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013** **WO2013138396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013** **E 13711267 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2825537**

54 Título: **Derivados de dihidropiridopirimidina y dihidronaftiridina como inhibidores de tirosina quinasa de especialmente vegf y pdgf**

30 Prioridad:

12.03.2012 US 201261609735 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

HULL III, CLARENCE E. y
MALONE, THOMAS C.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 621 255 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

Derivados de dihidropiridopirimidina y dihidronaftiridina como inhibidores de tirosina quinasa de especialmente vegf y pdgf

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N.º de serie 61/609.735, presentada el 12 de marzo del 2012.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos como se expone en las reivindicaciones, que pueden modular, regular y/o inhibir la transducción de señal de tirosina quinasa. La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de regulación, modulación o inhibición de tirosina quinasas, ya sea de la clase de tipo receptoras o no receptoras, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la transducción de señal de tirosina quinasa no regulada incluyendo trastornos del crecimiento celular, metabólicos y proliferativos de los vasos sanguíneos.

15 2. Descripción de la técnica relacionada

Las proteínas tirosina quinasas (PTK) comprenden una gran y diversa clase de proteínas que tienen actividad enzimática. Las PTK desempeñan una función importante en el control y diferenciación del crecimiento celular.

- 20 Por ejemplo, la transducción de señal mediada por las tirosina quinasas receptoras se inicia por interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido de dimerización del receptor, estimulación transitoria de la actividad de la proteína tirosina quinasa intrínseca y fosforilación. Por lo cual se crearon sitios de unión para moléculas de transducción de señal intracelular y se llegó a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilita la respuesta celular apropiada (por ejemplo, división celular, homeostasis metabólica y respuestas en el microambiente extracelular).

- 25 Con respecto a las tirosina quinasas receptoras, se ha mostrado también que los sitios de fosforilación de tirosina funcionan como sitios de unión de alta afinidad por dominios SH2 (homología src) de moléculas de señalización. Se han identificado diversas proteínas de sustratos intracelulares que se asocian con las tirosina quinasas receptoras (RTK). Estos pueden dividirse en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de dicho dominio pero que sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas. La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y dominios SH2 de sus sustratos se determina por los restos de aminoácidos que rodean inmediatamente el resto de tirosina fosforilado. Las diferencias en las afinidades de unión entre los dominios SH2 y las secuencias de aminoácidos que rodean los restos de fosfotirosina en receptores particulares son coherentes con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato. Estas observaciones sugieren que la función de cada tirosina quinasa receptora está determinada no solo por su patrón de expresión y disponibilidad del ligando sino también por la serie de rutas de transducción de señales aguas abajo que están activadas por un receptor particular. Por tanto, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las rutas de señalización reclutadas por receptores de factores de crecimiento específicos, así como por receptores de factores de diferenciación.

- 40 Se ha mostrado que la expresión aberrante o las mutaciones producidas en las PTK conducen a una proliferación celular descontrolada (por ejemplo crecimiento tumoral maligno) o a defectos en procesos evolutivos clave. Por consiguiente, la comunidad bioquímica ha invertido muchos recursos para descubrir la función biológica específica de miembros de la familia de PTK, su función en procesos de diferenciación, su implicación en la tumorigénesis y en otras enfermedades, los mecanismos biológicos subyacentes en sus rutas de transducción de señal activados después de la estimulación del ligando y el desarrollo de nuevos fármacos.

- 45 Las tirosina quinasas pueden ser de tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembrana e intracelulares) o de tipo no receptor (que son completamente intracelulares).

- 50 Las tirosina quinasas de tipo receptor (RTK) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. La función intrínseca de las RTK está activada tras la unión con el ligando, que da como resultado la fosforilación del receptor y múltiples sustratos celulares, y posteriormente una variedad de respuestas celulares. Las tirosina quinasas no receptoras representan un conjunto de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. Un análisis más detallado de las tirosina quinasas receptoras y no receptoras se proporciona en Cowan-Jacob. Cell Mol. Life Sci., 2996, 63, 2608-2625 que se incorpora en el presente documento por referencia.

Hay diversos ejemplos en los que se ha descubierto que las RTK quinasas intervienen en rutas de señalización

celular que conducen a afecciones patológicas, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (Ni et al. *Ophthalmologica* 2009 223 401-410; Chappelow et al. *Drugs* 2008 68 1029-1036), retinopatía diabética (Zhang et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009 41 2368-2371), cáncer (Aora et al. *J. Path. Exp. Ther.* 2006, 315, 971), soriasis (Heidenreich et al. *Drug News Perspective* 2008 21 97-105) y respuesta hiperinmunitaria. En enfermedades oftálmicas, tales como degeneración macular neovascular relacionada con la edad y retinopatía diabética, la activación aberrante de los receptores de VEGF puede conducir a un crecimiento anómalo de los vasos sanguíneos. La importancia de la señalización de VEGFR en el proceso de enfermedad de degeneración macular neovascular relacionada con la edad, es evidente por el éxito clínico de múltiples agentes diana anti-VEGF, incluyendo Lucentis®, Avastin® y EYLEA™ (Barakat et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009, 18, 637). Recientemente se ha sugerido que la inhibición de múltiples rutas de señalización de RTK puede proporcionar un mayor efecto terapéutico que el direccionamiento de una sola ruta de señalización de RTK. Por ejemplo en trastornos oculares neovasculares, tales como degeneración macular neovascular relacionada con la edad y retinopatía diabética, la inhibición tanto de VEGFR como de PDGFR β puede proporcionar un mayor efecto terapéutico ocasionando la regresión de vasos sanguíneos neovasculares existentes presentes en la enfermedad (Adamis et al., *Am. J. Pathol.* 2006 168 2036-2053). En cáncer, se ha sugerido que la inhibición de múltiples rutas de señalización de RTK tiene un mayor efecto que la inhibición de una sola ruta de RTK (DePinho et al., *Science* 2007 318 287-290; Bergers et al. *J. Clin. Invest.* 2003 111 1287-1295).

Por lo tanto es deseable y un objeto de la invención, la identificación de compuestos pequeños, efectivos, que inhiban específicamente la transducción de señal modulando la actividad de las tirosina quinasas receptoras y no receptoras, para regular y modular la proliferación celular anómala o inapropiada.

El documento WO2011/101806 describe determinados compuestos bicíclicos, que comprenden un anillo de pirimidina y uno de piridina, que se indica que son útiles como inhibidores dobles de c-SRC/JAKJ.

Estas patentes describen materiales de partida y métodos para la preparación de los mismos, exploraciones y ensayos para determinar una capacidad del compuesto reivindicado para modular, regular y/o inhibir la proliferación celular, indicaciones que pueden tratarse con dichos compuestos, formulaciones y vías de administración, dosificaciones eficaces, etc.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a moléculas orgánicas que pueden modular, regular y/o inhibir la transducción de señal de tirosina quinasa bloqueando los receptores de VEGF y/o de PDGF. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción de TKS no regulada, incluyendo trastornos proliferativos vasculares, tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía del prematuro.

Los compuestos de la presente invención se exponen en las reivindicaciones 1-4 y 6-7.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se exponen en las reivindicaciones 1-4 y 6-7 o una sal, mezclas racémicas y enantiómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, y al menos un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de la presente invención tiene un valor CI_{50} para la inhibición del compuesto en el ensayo VEGFR2 quinasa menor de 1.000 nM.

En otra realización, el compuesto de la presente invención tiene un valor CI_{50} para la inhibición del compuesto en el ensayo PDGFR β quinasa menor de 1.000 nM.

En otra realización, el compuesto de la presente invención tiene un valor CI_{50} para la inhibición del compuesto en el ensayo VEGFR2 quinasa y el ensayo PDGFR β quinasa menor de 1.000 nM.

Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa. Como tales, estos compuestos serán útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción de señal de tirosina quinasa no regulada, por ejemplo cáncer, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos y enfermedades neurodegenerativas. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos de células mesangiales y enfermedades metabólicas, pterigio, artritis, restenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, soriasis, rosácea, diabetes mellitus, cicatrización de heridas, enfermedades de inflamación y enfermedades neurodegenerativas y preferentemente enfermedades oftálmicas, es decir, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, etc.

Descripción detallada de la invención

Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más o de los compuestos indicados anteriormente y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dichas composiciones son eficaces para el tratamiento de las

enfermedades y afecciones anteriores; especialmente enfermedades y afecciones oftálmicas. Se cree que dicha composición modula la transducción de señal mediante una tirosina quinasa, bien por inhibición de la actividad catalítica, afinidad por ATP o por la capacidad de interactuar con un sustrato.

- 5 Más particularmente, las composiciones de la presente invención pueden incluirse en métodos para el tratamiento de enfermedades que comprenden trastornos de proliferación, fibróticos o metabólicos, por ejemplo cáncer, fibrosis, soriasis, aterosclerosis, artritis y otros trastornos relacionados con vasculogénesis y/o angiogénesis anómala, tal como retinopatía diabética.

Los siguientes términos definidos se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva:

- "Ac" se refiere a acetilo
- 10 "COMU" se refiere a Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio
- "DMA" se refiere a dimetilacetamida
- "DMF" se refiere a dimetilformamida.
- "Et" se refiere a etilo.
- "EtOH" se refiere a etanol
- 15 "HBTU" se refiere a Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- "iPr" se refiere a i-propilo.
- "Me" se refiere a metilo.
- "MeOH" se refiere a metanol
- "PDGF" se refiere a factor de crecimiento derivado de plaquetas
- 20 "PDGFR β " se refiere a receptor beta de factor de crecimiento derivado de plaquetas
- "Ph" se refiere a fenilo
- "PTKs" se refiere a tirosina quinasa de proteína
- "RTKs" se refiere a tirosina quinasa de receptor
- "tBu" se refiere a t-butilo.
- 25 "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético
- "THF" se refiere a tetrahidrofurano
- "VEGF" se refiere a factor de crecimiento endotelial vascular
- "VEGFR" se refiere a receptor de factor de crecimiento endotelial vascular.
- 30 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden referirse a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades del ácido libre y que se obtienen mediante reacción con bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc
- 35 o mediante bases orgánicas, tales como trometamina, colina, dietilamina y lisina, y similares.
- "Alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 carbonos. Más preferiblemente, es un alquilo inferior de 1 a 7 carbonos, lo más preferiblemente 1 a 4 carbonos. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
- 40 sustituyentes que están seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alcoxi, =O, =S, NO₂, halógeno, dimetil amino y SH.
- "Alcoxi" se refiere a O-alquilo.
- "Alcoxycarbonilo" se refiere un -C(O)O-alquilo o -C(O)O-arilo.

5 "Heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático, saturado, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o
 10 azufre adyacentes presentes en el sistema de anillo. Los heterociclicos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido, tal como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; tales protecciones también se consideran parte de la presente invención. El átomo de
 15 nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares.

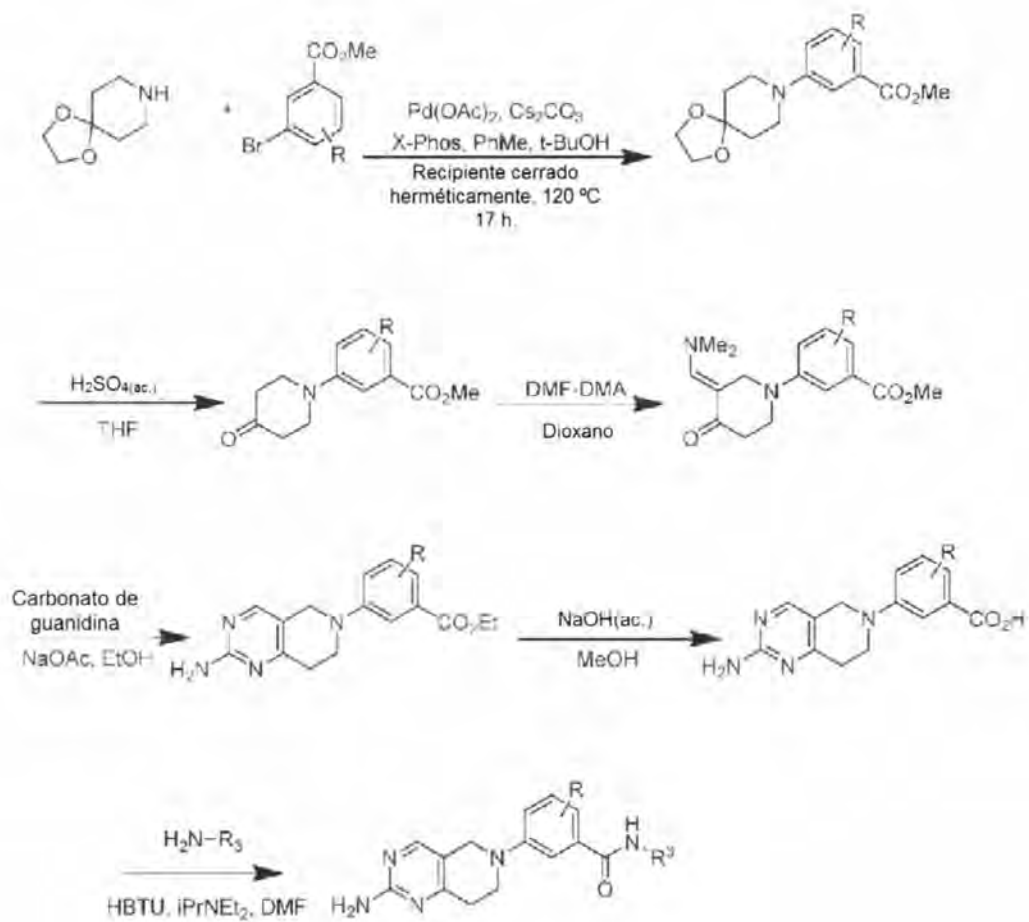
15 "Arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugados e incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. El grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, hidroxilo, SH, OH, NO₂, amina, tioéter, ciano, alcoxi, alquilo y amino.

"Arilo carbocíclico" se refiere a un grupo arilo en donde los átomos del anillo son carbonos.

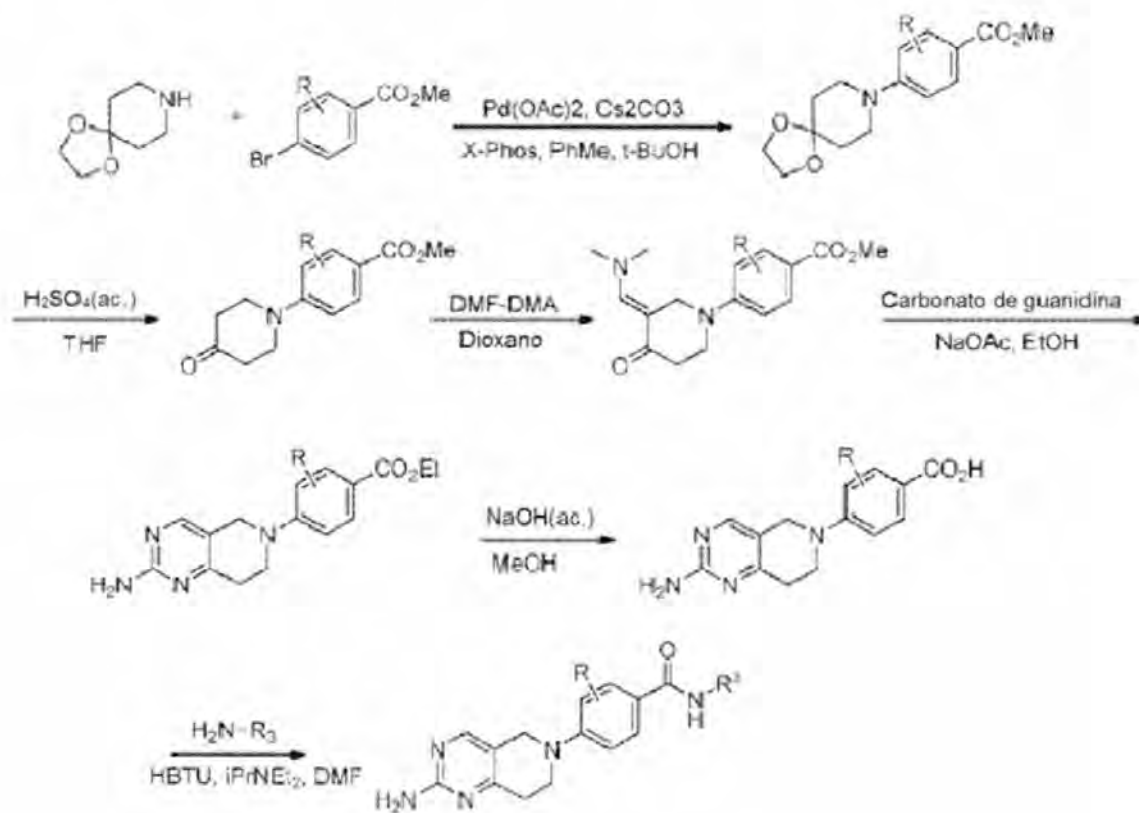
20 "Heteroarilo" o "arilo heterocíclico" se refiere a un grupo arilo que tiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos de anillo, siendo carbono el resto de los átomos de anillo. Los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Por tanto, los grupos heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilo inferior pirrolo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo y similares.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante los esquemas de reacción generales que se exponen más adelante.

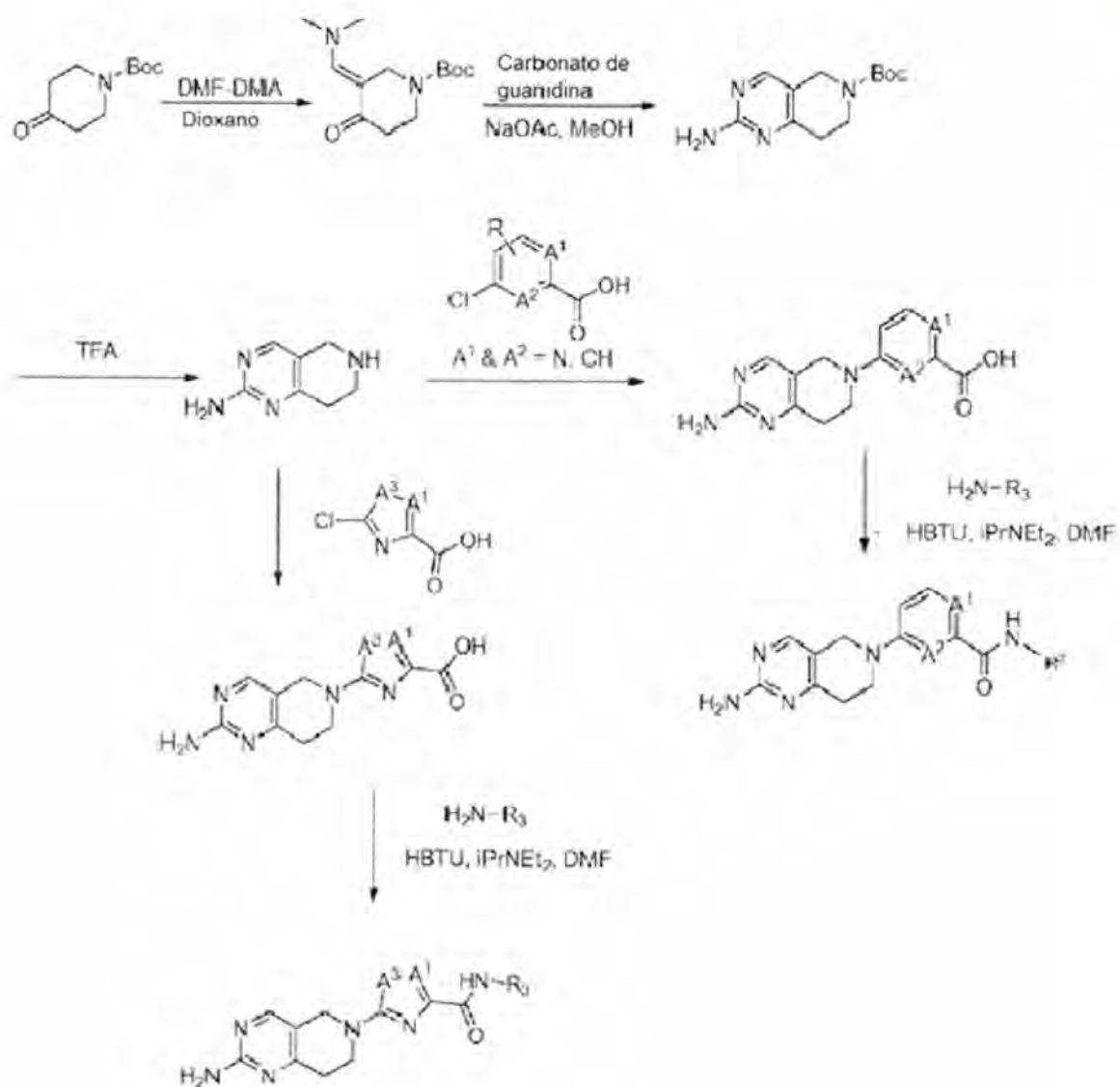
Esquema 1



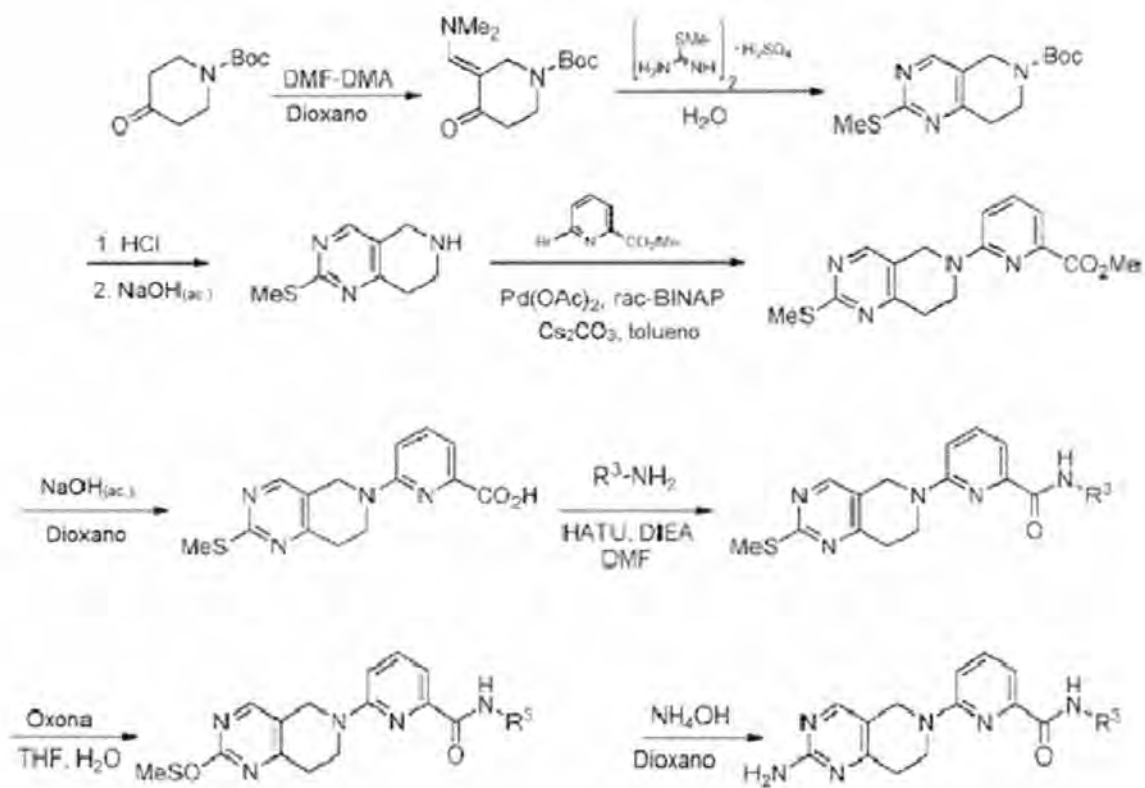
Esquema 2



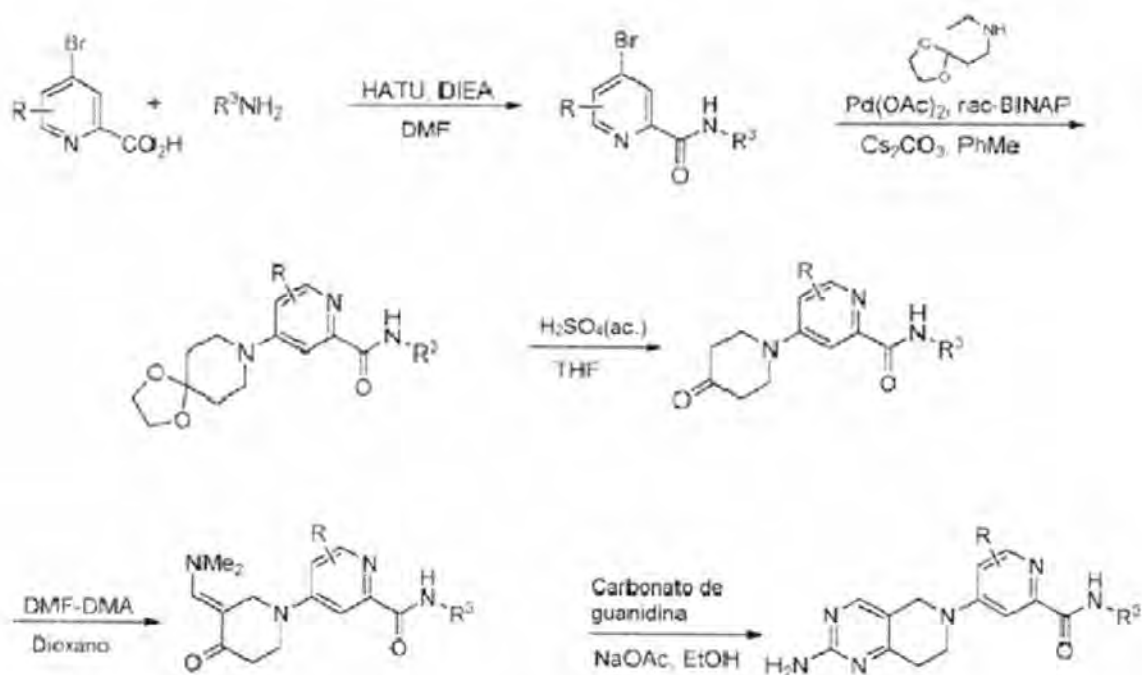
Esquema 3



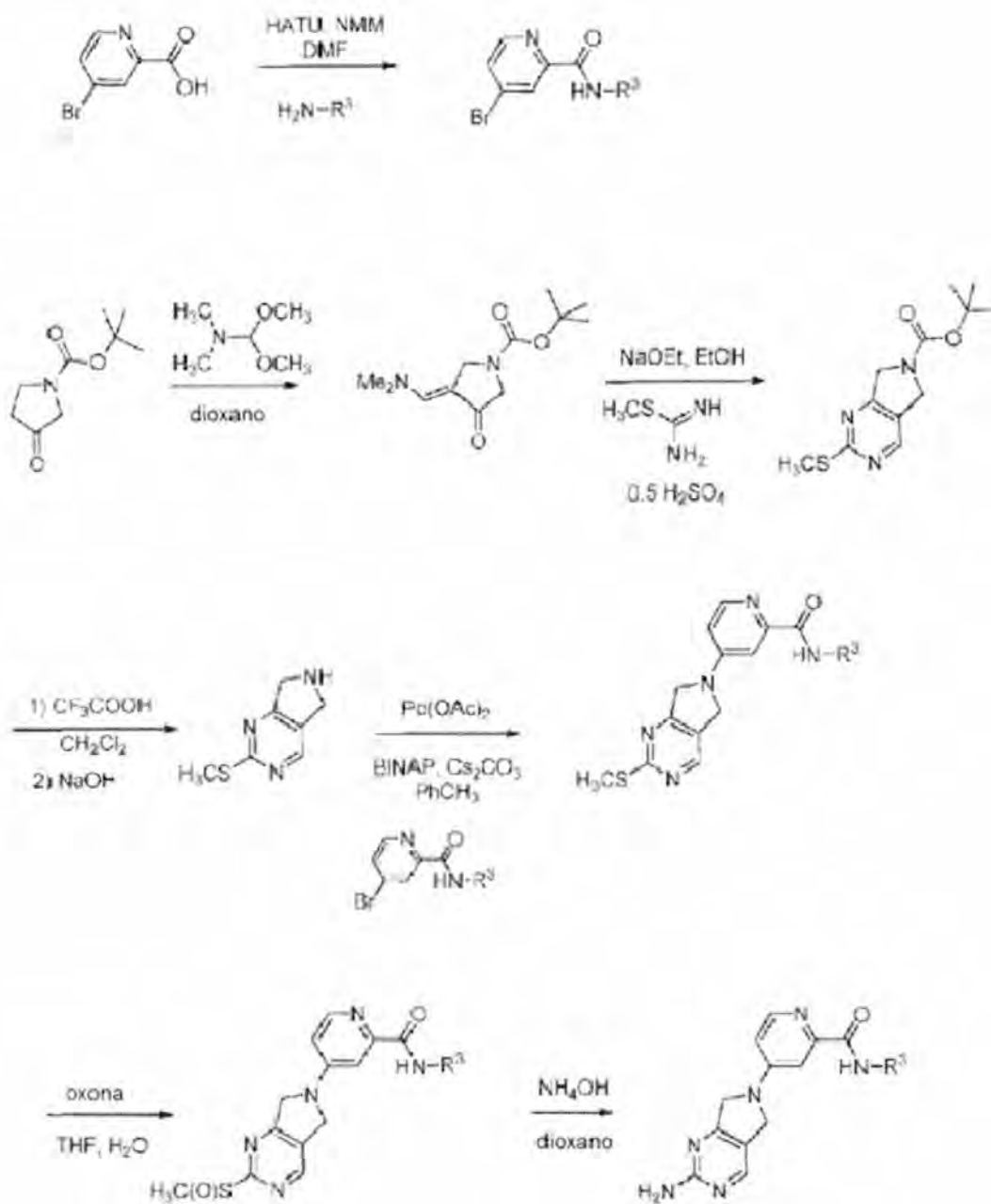
Esquema 4



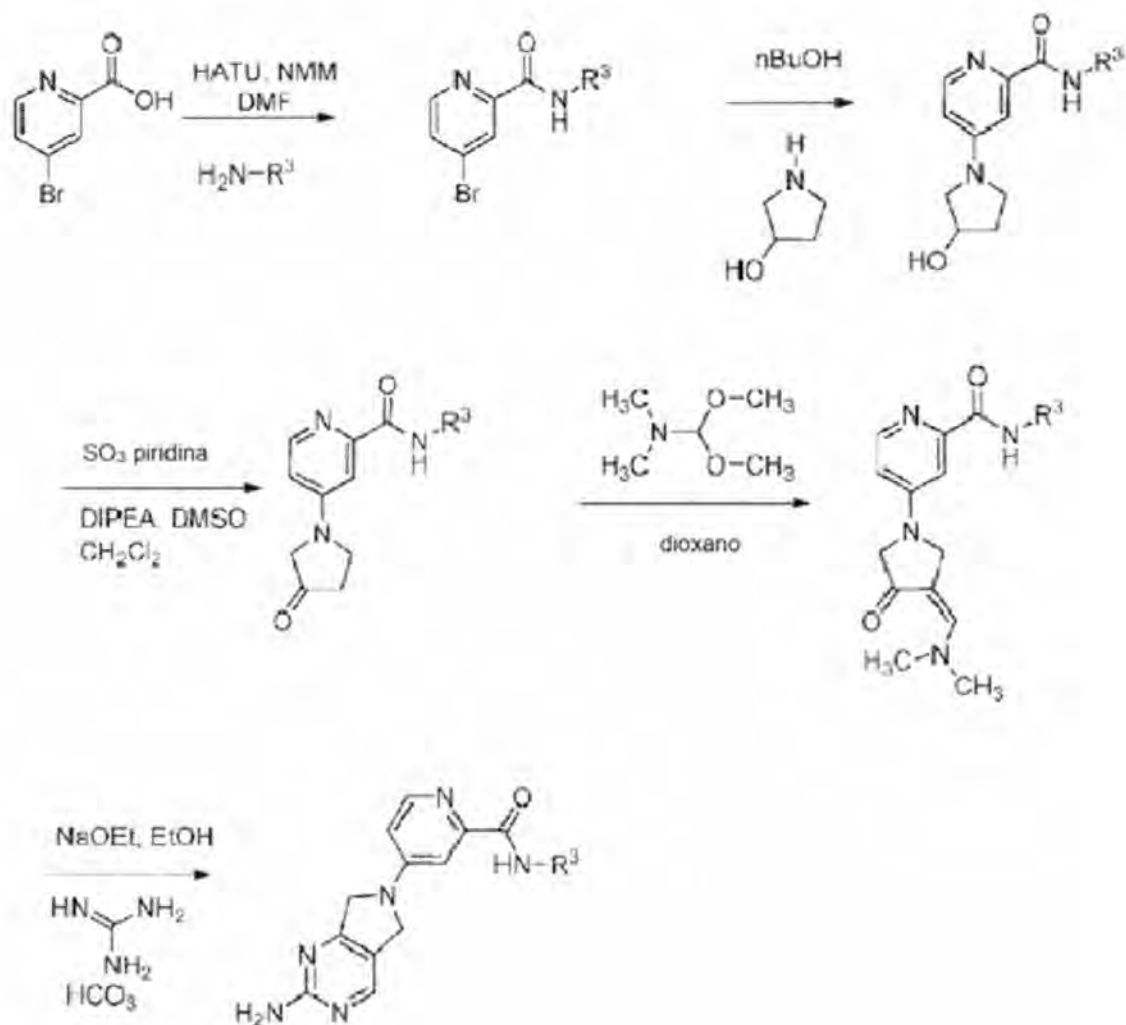
Esquema 5



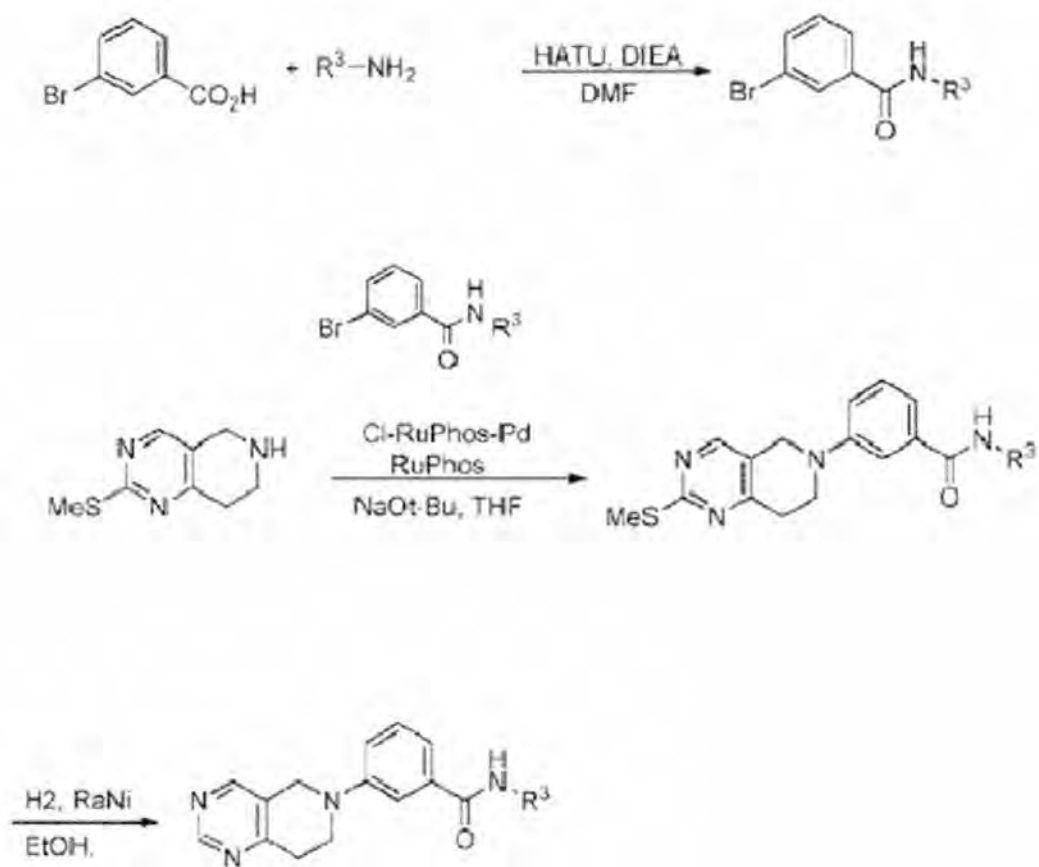
Esquema 6



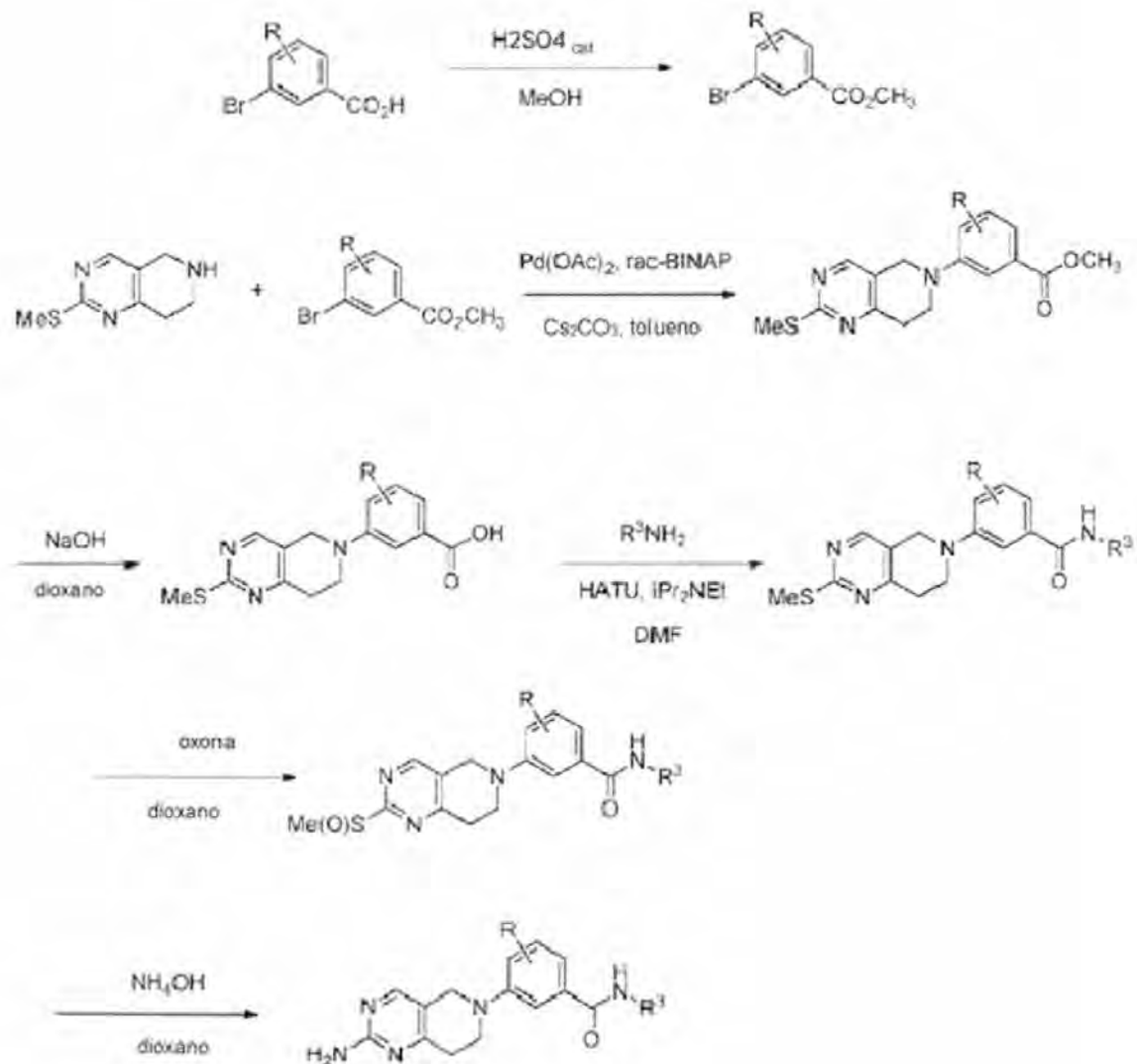
Esquema 7



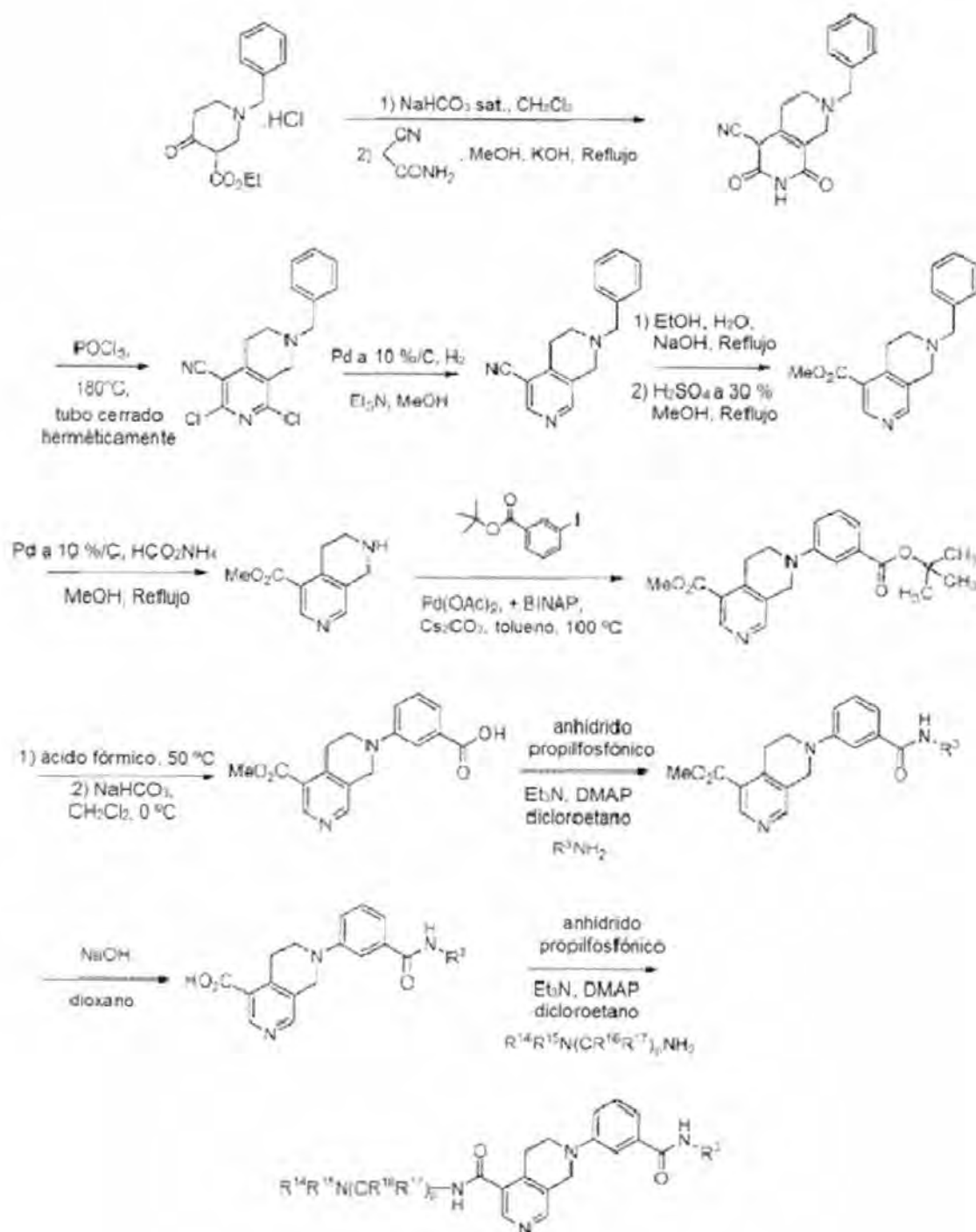
Esquema 8



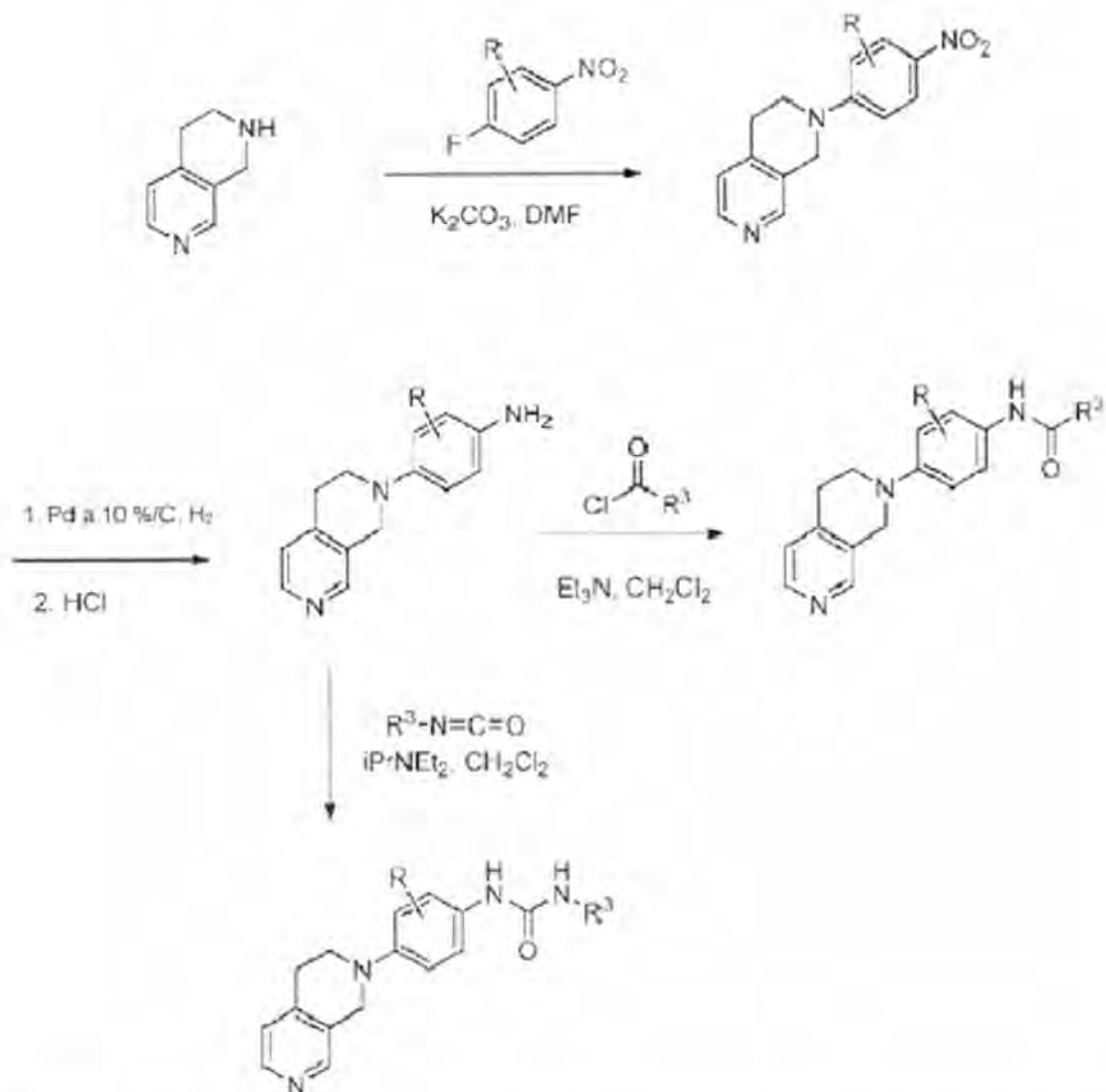
Esquema 9



Esquema 10

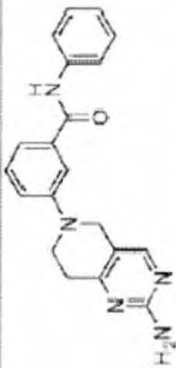
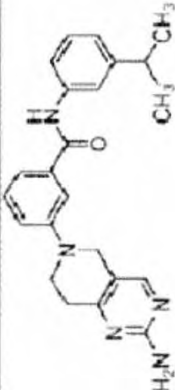
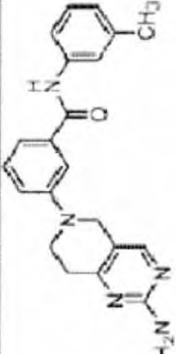
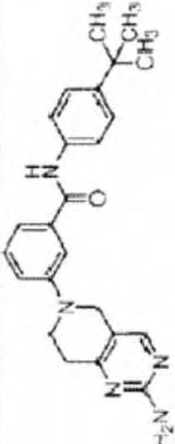
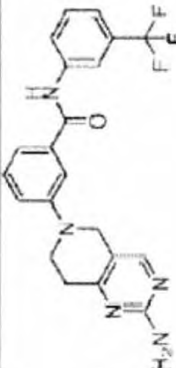


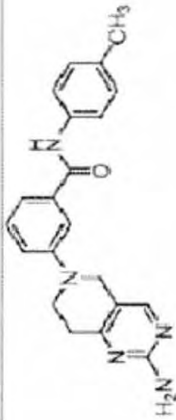
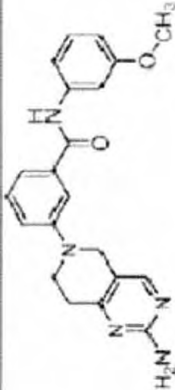
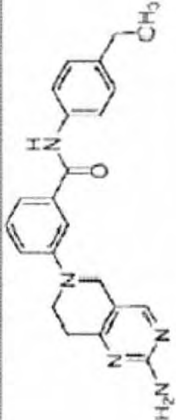
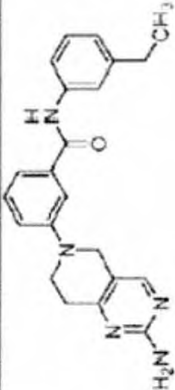
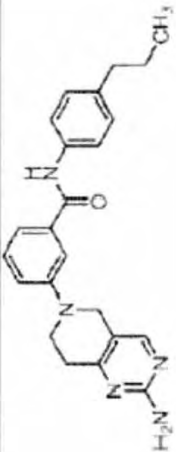
Esquema 11

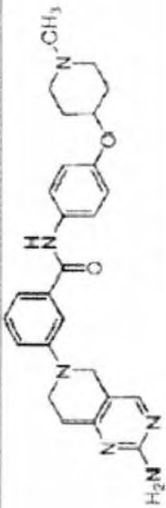
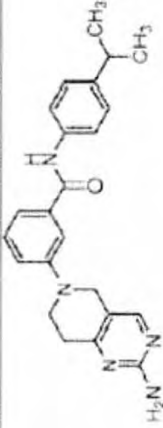
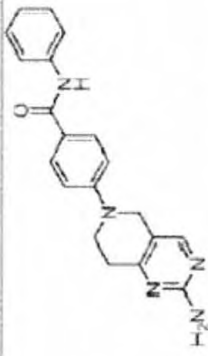
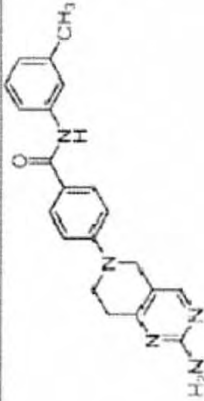
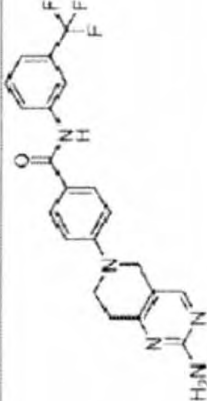


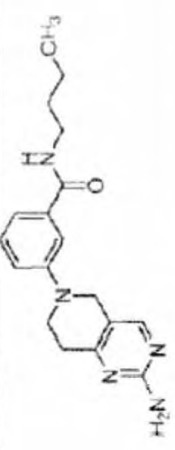
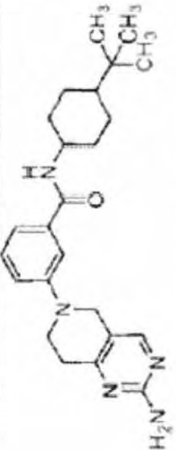
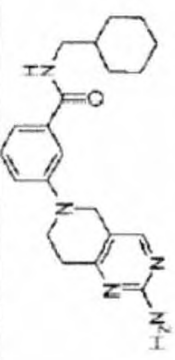
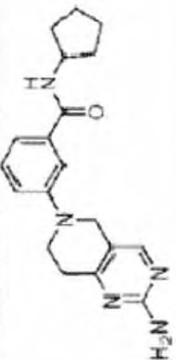
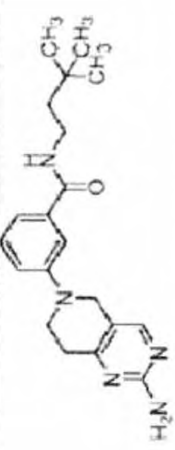
En particular, los compuestos de la presente invención se seleccionan entre los compuestos de la Tabla 1, a continuación. En la Tabla 1, los compuestos de la presente invención se ilustran mediante cualquier combinación de Ar¹, R¹ y R² unidos al patrón central ilustrado.

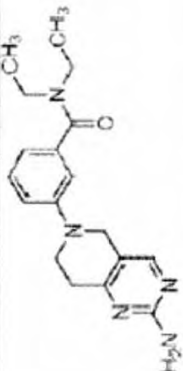
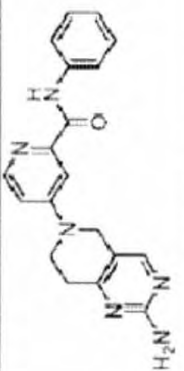
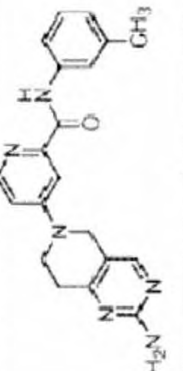
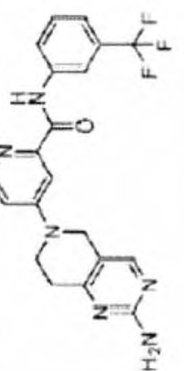
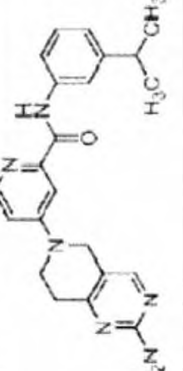
Tabla 1

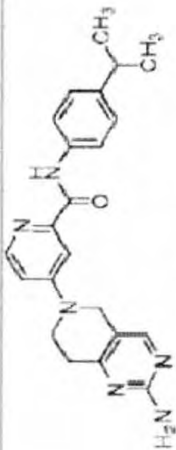
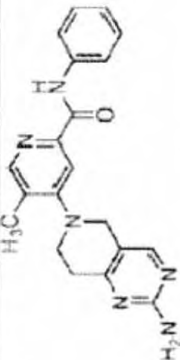
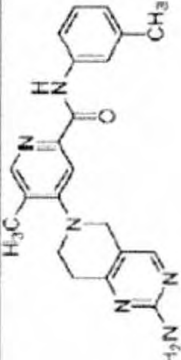
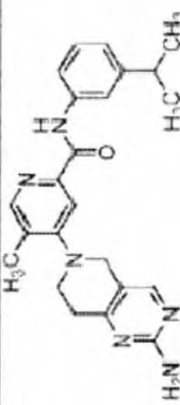
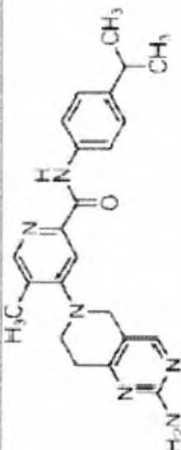
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
1		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida
2		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida
3		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)benzamida
4		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-terc-butilfenil)benzamida
5		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

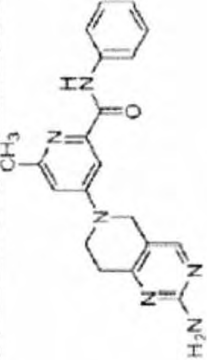
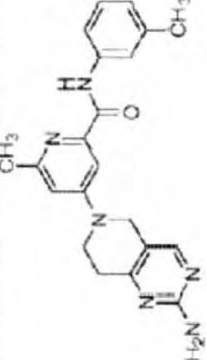
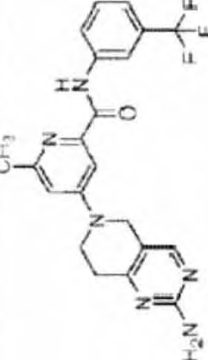
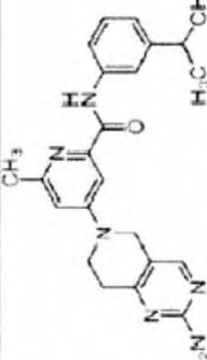
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
6		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-metilfenil)benzamida
7		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metoxifenil)benzamida
8		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-etilfenil)benzamida
9		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-etilfenil)benzamida
10		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-propilfenil)benzamida

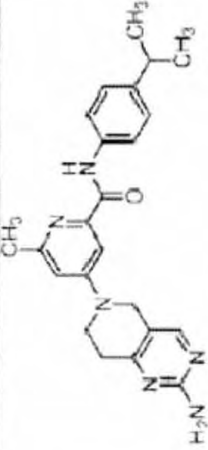
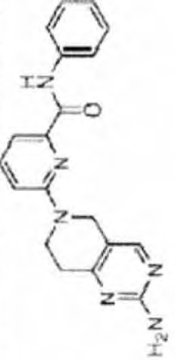
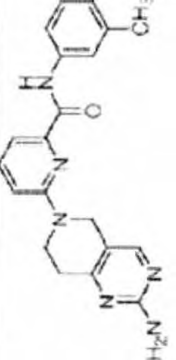
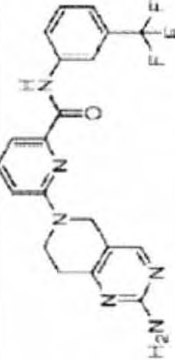
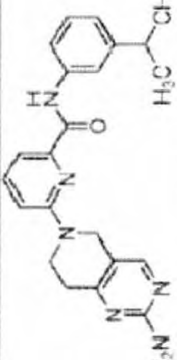
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
11		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-(1-metilpiperidin-4-il)oxifenil)benzamida
12		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)benzamida
13		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida
14		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)benzamida
15		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

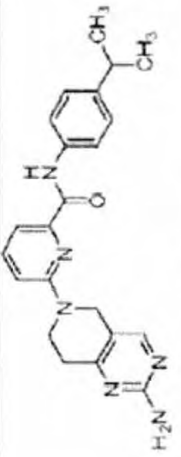
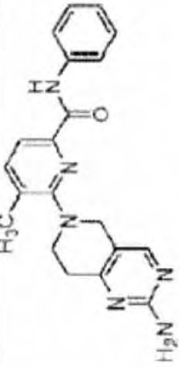
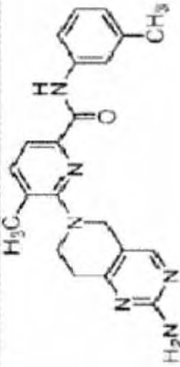
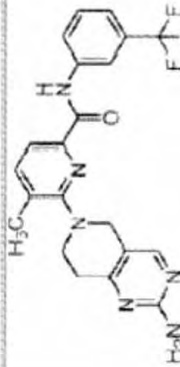
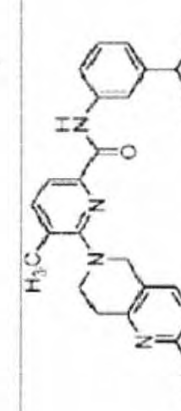
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
16		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-butylbenzamida
17		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-terc-butilciclohexil)benzamida
18		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(ciclohexilmetil)benzamida
19		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-ciclopentilbenzamida
20		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3,3-dimetilbutil)benzamida

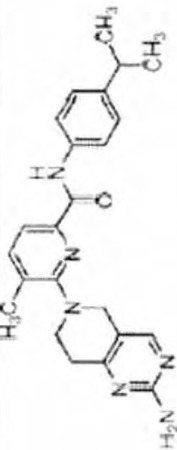
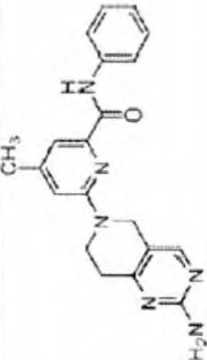
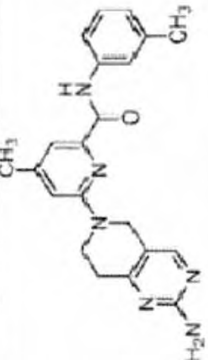
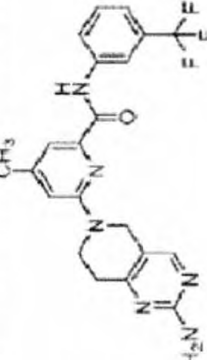
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
21		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N,N-diethylbenzamida
22 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida
23 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
24 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
25 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
26 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida
27 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-fenilpiridin-2-carboxamida
28 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
29 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilpiridin-2-carboxamida
30 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-5-metilpiridin-2-carboxamida

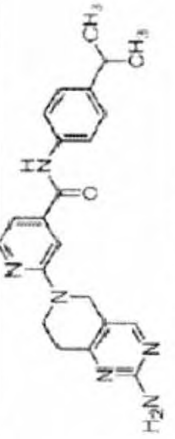
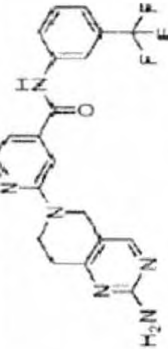
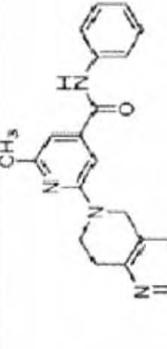
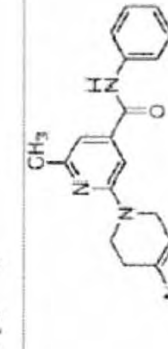
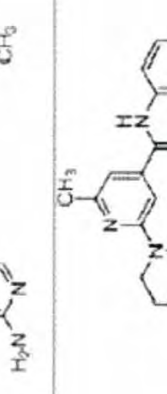
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
31 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-6-metil-N-fenilpiridin-2-carboxamida
32 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-6-metil-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
33 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-6-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
34 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-6-metilpiridin-2-carboxamida

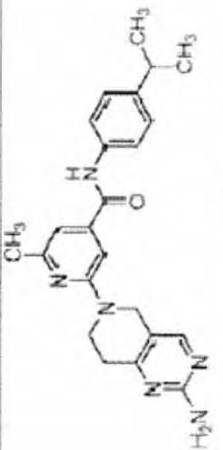
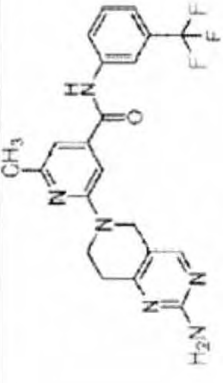
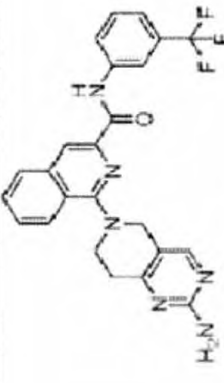
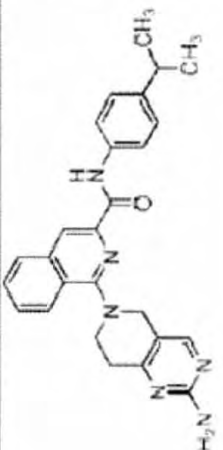
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
35 (ref.)		4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-6-metilpiridin-2-carboxamida
36 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida
37 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
38 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
39 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

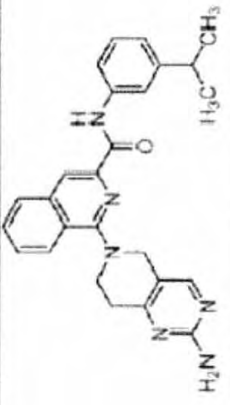
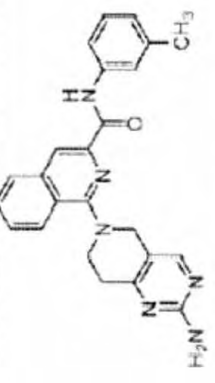
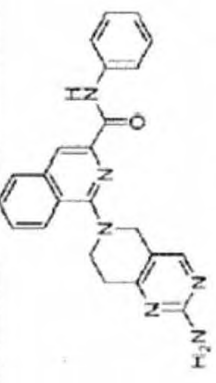
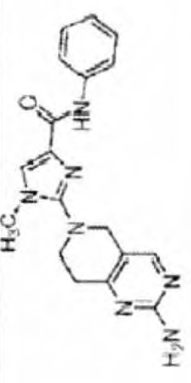
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
40 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida
41 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-fenilpiridin-2-carboxamida
42 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
43 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-carboxamida
44 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilpiridin-2-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
45 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-5-metilpiridin-2-carboxamida
46 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-fenilpiridin-2-carboxamida
47 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida
48 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

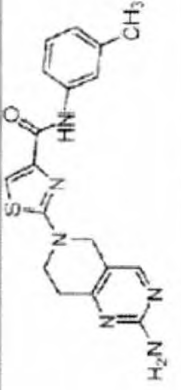
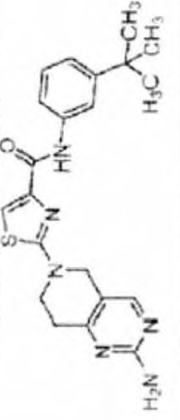
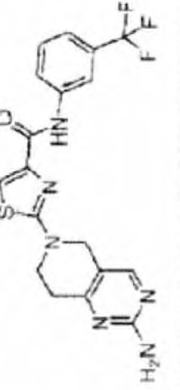
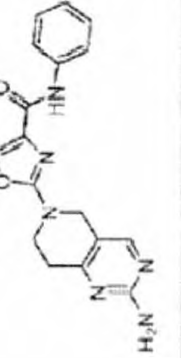
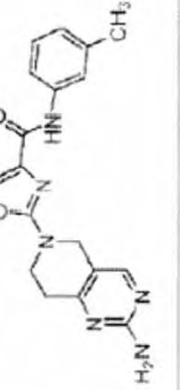
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
49 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilpiridin-2-carboxamida
50 (ref.)		6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-4-metilpiridin-2-carboxamida
51 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisonicotinamida
52 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)isonicotinamida
53 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)isonicotinamida

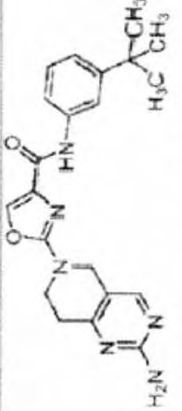
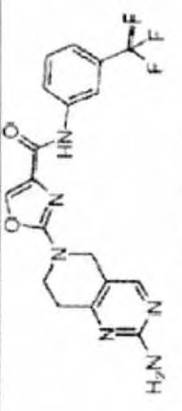
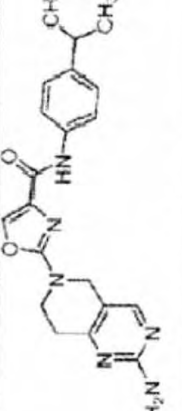
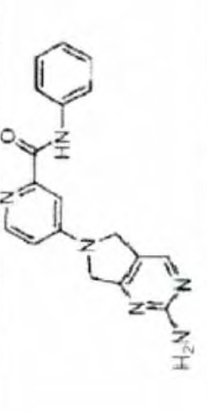
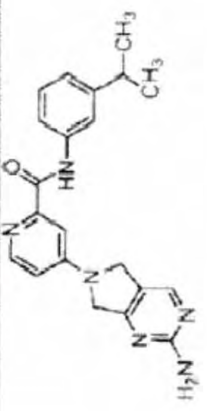
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
54 (rel.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)isonicotinamida
55 (rel.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida
56 (rel.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-6-metil-N-fenilisonicotinamida
57 (rel.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-6-metil-N-(3-metilfenil)isonicotinamida
58 (rel.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-6-metilisonicotinamida

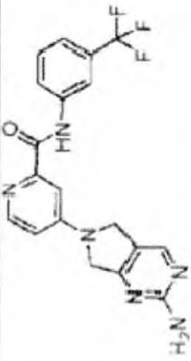
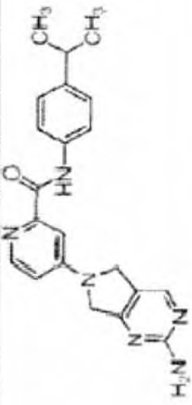
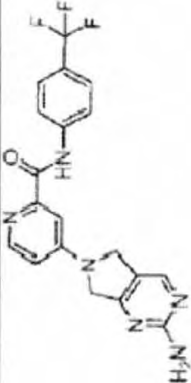
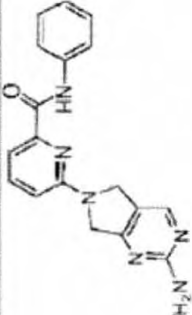
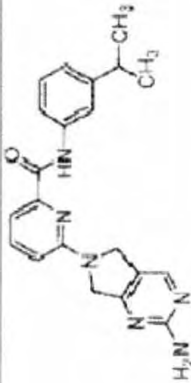
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
59 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-6-metilisonicotinamida
60 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida
61 (ref.)		1-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isoquinolin-3-carboxamida
62 (ref.)		1-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)isoquinolin-3-carboxamida

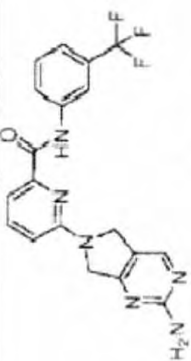
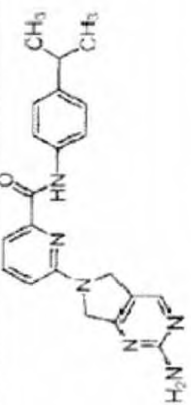
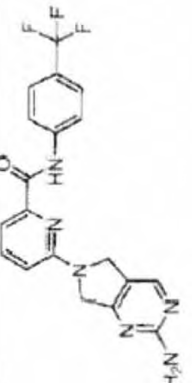
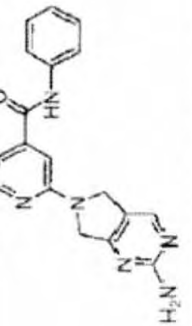
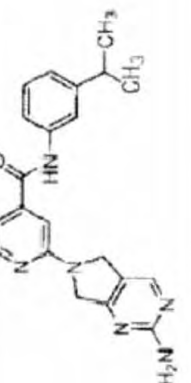
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
63 (ref.)		1-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)isoquinolin-3-carboxamida
64 (ref.)		1-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)isoquinolin-3-carboxamida
65 (ref.)		1-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisoquinolin-3-carboxamida
66 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida

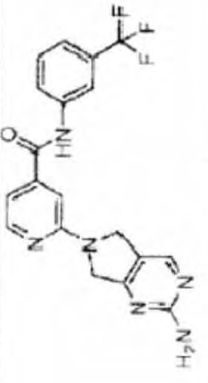
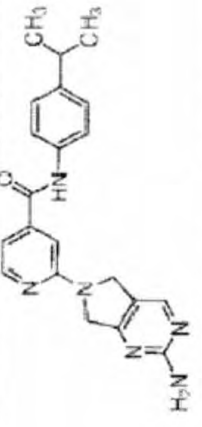
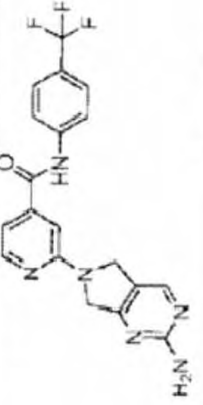
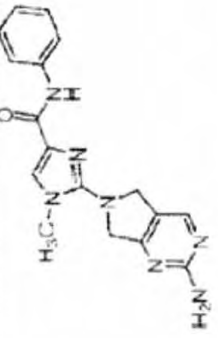
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
67 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-N-(3-metilfenil)-1H-imidazol-4-carboxamida
68 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-terc-butilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
69 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-1-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida
70 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
71 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida

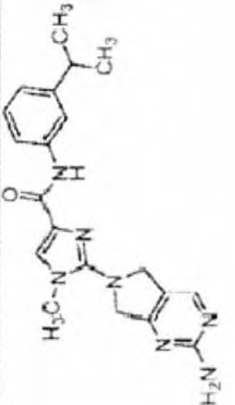
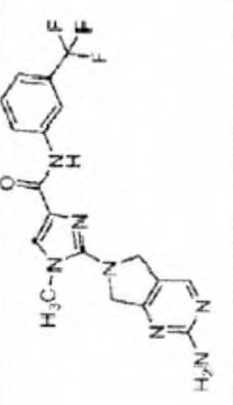
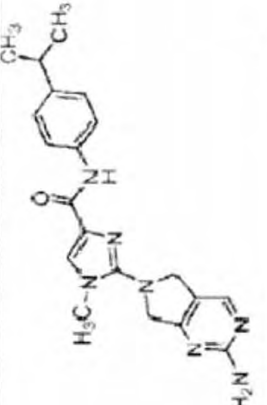
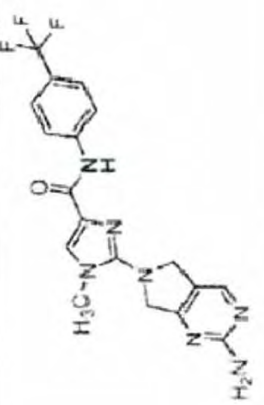
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
72 (ref.)		2-((2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil))-1,3-tiazol-4-carboxamida
73 (ref.)		2-((2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-terc-butilfenil))-1,3-tiazol-4-carboxamida
74 (ref.)		2-((2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil])-1,3-tiazol-4-carboxamida
75 (ref.)		2-((2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
76 (ref.)		2-((2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil))-1,3-oxazol-4-carboxamida

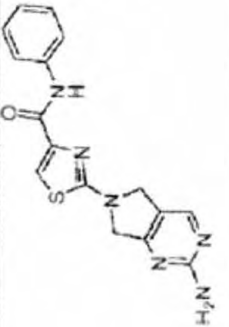
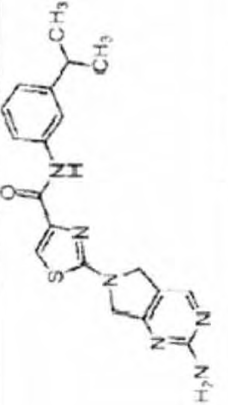
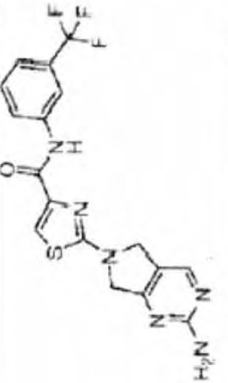
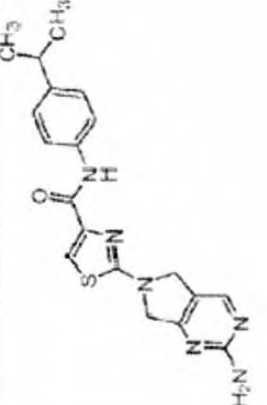
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
77 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-terc-butilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
78 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida
79 (ref.)		2-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
80 (ref.)		4-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida
81 (ref.)		4-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

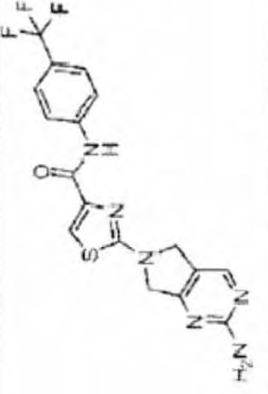
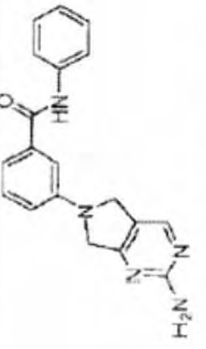
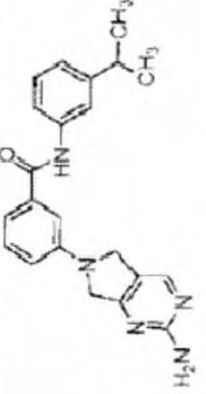
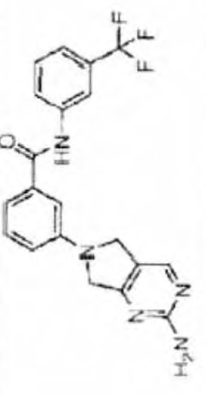
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
82 (ref.)		4-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
83 (ref.)		4-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida
84 (ref.)		4-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
85 (ref.)		6-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida
86 (ref.)		6-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrola[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
87 (ref.)		6-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
88 (ref.)		6-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida
89 (ref.)		6-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida
90 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-fenilisonicotinamida
91 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)isonicotinamida

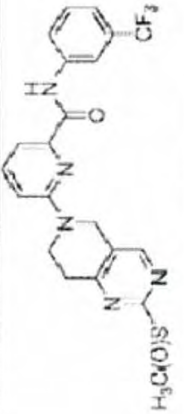
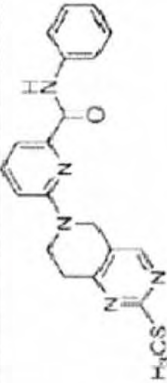
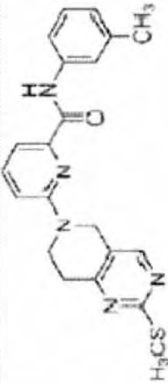
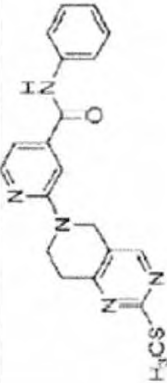
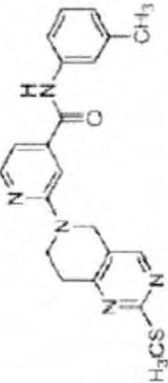
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
92 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida
93 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)isonicotinamida
94 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida
95 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-1-metil-N-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida

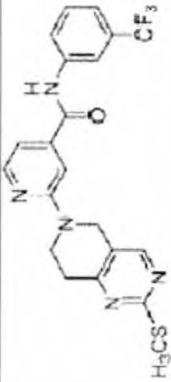
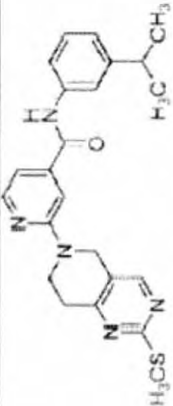
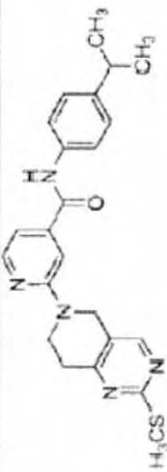
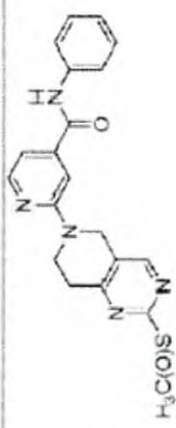
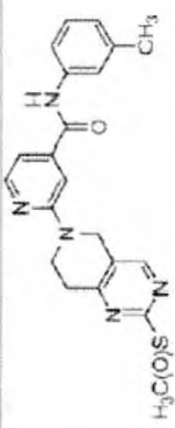
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
96 (rel.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
97 (rel.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-1-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida
98 (rel.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
99 (rel.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-1-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida

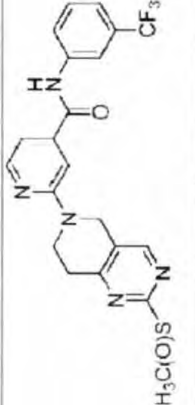
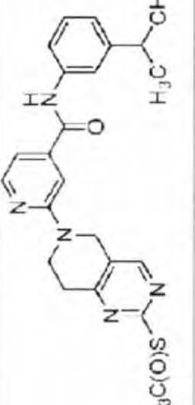
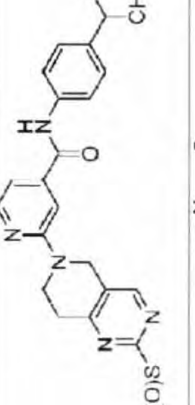
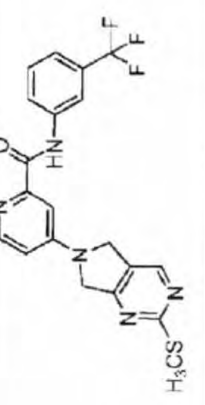
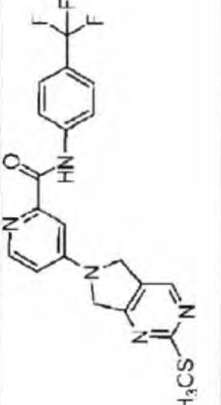
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
100 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida
101 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida
102 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida
103 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
104 (ref.)		2-(2-amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida
105 (ref.)		3-(2-Amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-fenilbenzamida
106		3-(2-Amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)-benzamida
107		3-(2-Amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-benzamida

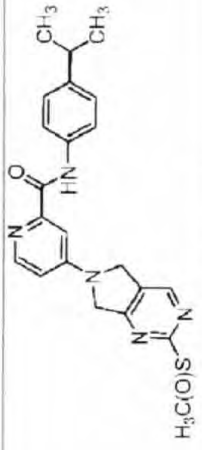
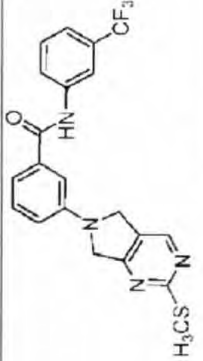
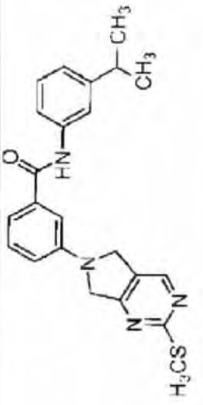
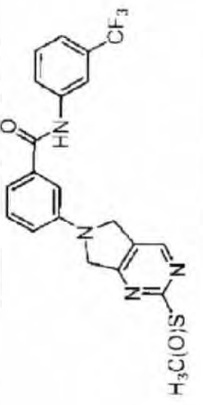
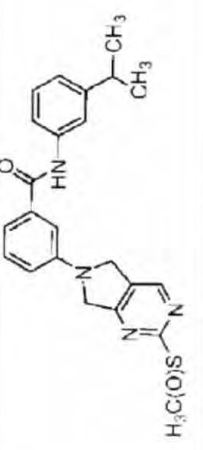
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
108 (ref.)		N-(4-isopropilfenil)-6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida
109 (ref.)		(4-isopropilfenil)-amida del ácido 6-(2-metanosulfinil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico
110 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida
111 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]picolinamida
112 (ref.)		6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
113 (ref.)		6-(2-((metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida
114 (ref.)		6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-fenilpiridin-2-carboxamida
115 (ref.)		N-(3-metilitenil)-6-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida
116 (ref.)		2-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-fenilisonicotinamida
117 (ref.)		N-(3-metilitenil)-2-[2-(metilitio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]isonicotinamida

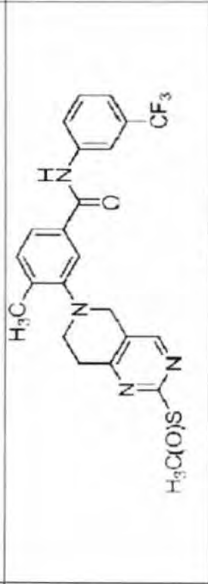
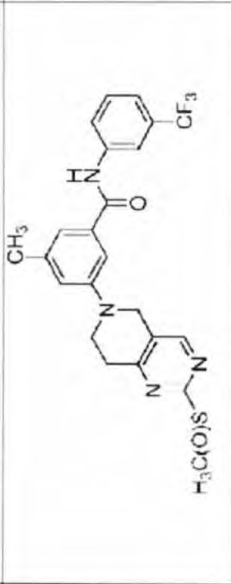
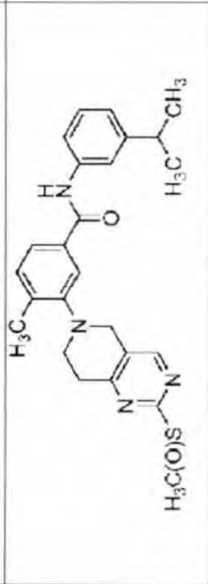
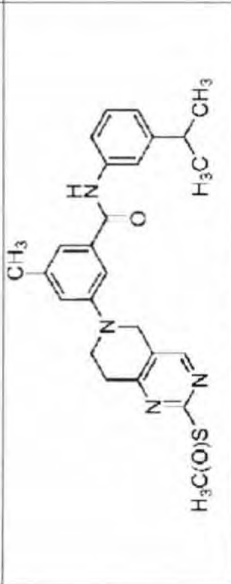
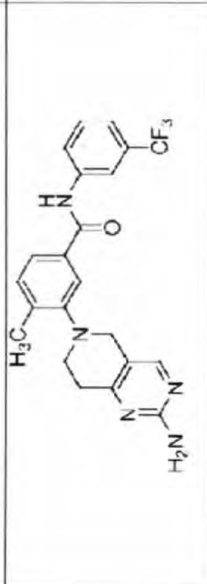
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
118 (ref.)		2-[2-(4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl]-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)isonicotinamida
119 (ref.)		N-(3-isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida
120 (ref.)		N-(4-isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida
121 (ref.)		2-(2-(4-metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisonicotinamida
122 (ref.)		2-(2-(4-metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)isonicotinamida

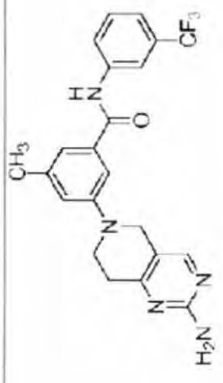
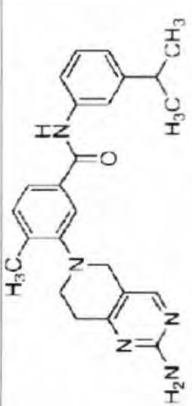
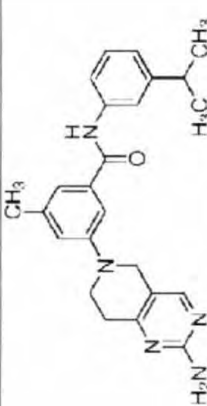
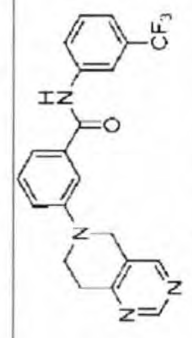
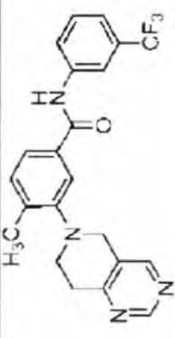
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
123 (ref.)		2-(2-(2-metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida
124 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-2-(2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)isonicotinamida
125 (ref.)		N-(4-isopropilfenil)-2-(2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)isonicotinamida
126 (ref.)		(3-Trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-pindín-2-carboxílico
127 (ref.)		(4-Trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-pindín-2-carboxílico

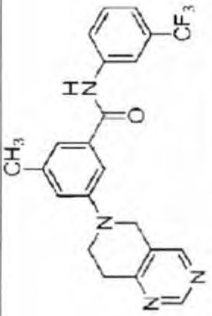
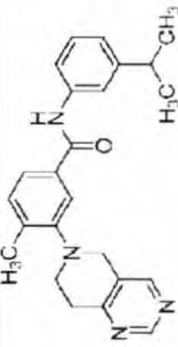
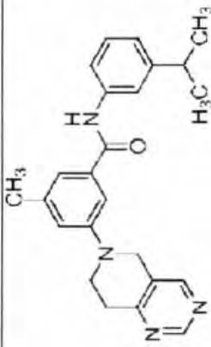
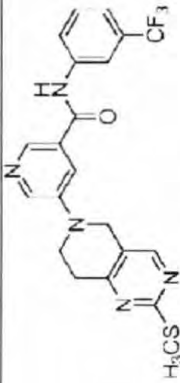
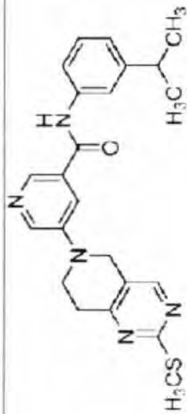
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
128 (ref.)		(3-Isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol-6-il)-piridin-2-carboxílico
129 (ref.)		(4-Isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol-6-il)-piridin-2-carboxílico
130 (ref.)		4-(2-(Metilsulfenil)-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida
131 (ref.)		(4-Trifluorometilfenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol-6-il)-piridin-2-carboxílico
132 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfenil)-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-6(7H)-il)picolinamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
133 (ref.)		N-(4-isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)picolinamida
134		3-[2-(metilitio)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
135		N-(3-isopropilfenil)-3-[2-(metilitio)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]benzamida
136 (ref.)		3-(2-(metilsulfenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida
137 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-3-(2-(metilsulfenil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)benzamida

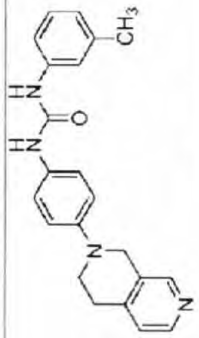
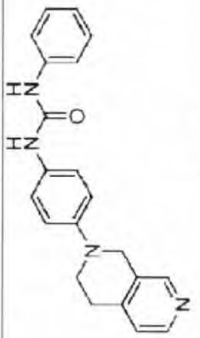
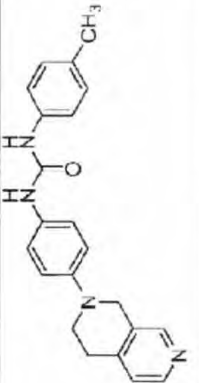
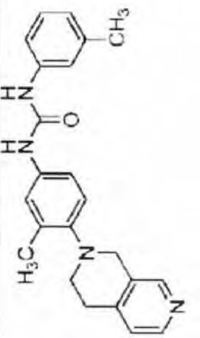
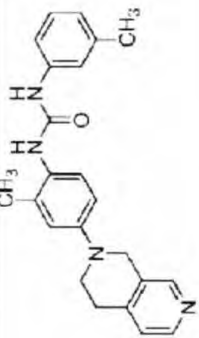
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
138		3-[2-(metiltilio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
139		4-metil-3-[2-(metiltilio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
140 (ref.)		3-metil-5-[2-(metiltilio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
141		N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-[2-(metiltilio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida
142 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-[2-(metiltilio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida

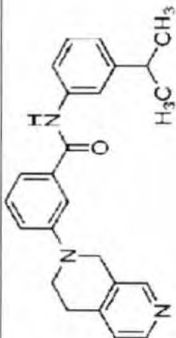
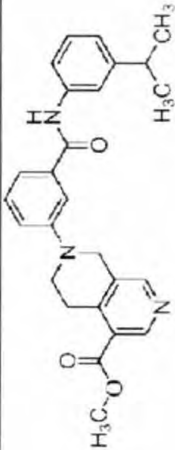
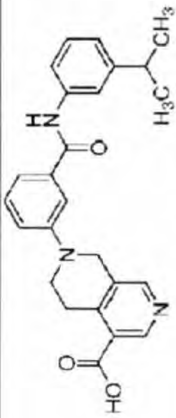
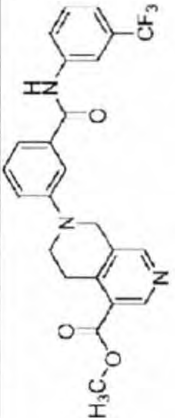
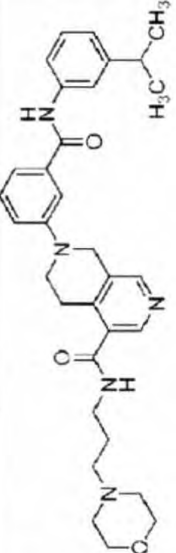
Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
143		4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida
144 (rel.)		3-metil-5-(2-((metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida
145		N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida
146 (rel.)		N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-(2-(metilsulfonil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida
147		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
148		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
149		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida
150		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida
151		3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
152		3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
153		3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
154		3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida
155		3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida
156 (ref.)		5-(2-Metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-N-(3-(trifluorometil)-fenil)-nicotinamida
157 (ref.)		N-(3-Isopropil-fenil)-5-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-nicotinamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
158 (ref.)		5-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluoromethyl)fenil)nicotinamida
159 (ref.)		N-(3-isopropilfenil)-5-(2-(4-(trifluoromethyl)fenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)nicotinamida
160		5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida
161		5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida
162 (ref.)		N-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
163		1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(3-metilfenil)urea
164 (ref.)		1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-fenilurea
165 (ref.)		1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(4-metilfenil)urea
166		1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea
167		1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-2-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
168		3-(3,4-dihidro-2,7-natiridin-2(1H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida
169		7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-natiridin-4-carboxilato de metilo
170		ácido 7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-natiridin-4-carboxílico
171		7-[3-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-natiridin-4-carboxilato de metilo
172		7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-natiridin-4-carboxamida

Número de Ejemplo	Estructura	Nombre del Compuesto
173		N-(3-hidroxiopropil)-7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonyl)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-nattindin-4-carboxamida
174		((7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonyl)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-nattindin-4-yl)carbonyl)amino)acetato de metilo
175		7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonyl)fenil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-nattindin-4-carboxamida
176		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida
177		3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-bencilbenzamida

Los datos biológicos de los compuestos de la presente invención se generaron utilizando los siguientes ensayos.

Ensayo VEGFR2 quinasa:

Se realizaron ensayos bioquímicos de KDR quinasa en placas de microtitulación de 96 pocillos que se recubrieron durante una noche con 75 µg de poli-Glu-Tyr (4:1) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 10 mM, pH 7,4. Las placas recubiertas se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS + Tween-20 (PBS-T) al 0,05 %, se bloquearon por incubación con PBS que contenía BSA al 1 %, después se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T antes de comenzar la reacción. Las reacciones se realizaron en volúmenes de reacción de 100 µl que contenían ATP 2,7 µM en tampón quinasa (tampón Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 0,1 mM y Na₃VO₄ 0,2 mM). Los compuestos de ensayo se reconstituyeron en DMSO al 100 % y se añadieron a la reacción para dar una concentración final de DMSO del 5 %. Las reacciones comenzaron con la adición de 20 µl por pocillo de tampón quinasa que contenía proteína KDR de dominio citoplasmático purificada 200-300 ng (BPS Bioscience, San Diego, CA). Después de una incubación de 15 minutos a 30 °C, las reacciones se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T. Durante 30 minutos, a los pocillos se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti fosfotirosina monoclonal conjugado con peroxidasa diluido a 1:10.000 en PBS-T.

Después de un lavado con PBS-Tween-20 de 2 ml por pocillo, a los pocillos se añadieron 100 µl de dihidrocloruro de O-fenilendiamina en tampón fosfato-citrato, que contenía peróxido de hidrógeno y urea, durante 7-10 minutos como un sustrato colorimétrico para la peroxidasa. La reacción concluyó con la adición de 100 µl de H₂SO₄ 2,5 N a cada pocillo y la lectura se realizó en un lector de microplaca ELISA configurado a 492 nm. Los valores CI₅₀ para la inhibición del compuesto se calcularon directamente de los gráficos de densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a la concentración del compuesto después de restar los valores de control.

Ensayo PDGFRβ quinasa

Se realizaron ensayos bioquímicos de PDGFRβ quinasa en placas de microtitulación de 96 pocillos que se recubrieron durante una noche con 75 µg de poli-Glu-Tyr (4:1) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 10 mM, pH 7,4. Las placas recubiertas se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS + Tween-20 (PBS-T) al 0,05 %, se bloquearon por incubación con PBS que contenía BSA al 1 %, después se lavaron con 2 ml por pocillo de PBS-T antes de comenzar la reacción. Las reacciones se realizaron en volúmenes de reacción de 100 µl que contenían ATP 36 µM en tampón quinasa (tampón Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 0,1 mM y Na₃VO₄ 0,2 mM). Los compuestos de ensayo se reconstituyeron en DMSO al 100 % y se añadieron a la reacción para dar una concentración final de DMSO del 5 %. Las reacciones comenzaron con la adición de 20 µl por pocillo de tampón quinasa que contenía proteína PDGFR-β de dominio citoplasmático purificada 200-300 ng (Millipore). Después de una incubación de 60 minutos a 30 °C., las reacciones se lavaron con PBS-T, 2 ml por pocillo. Durante 30 minutos, a los pocillos se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti fosfotirosina monoclonal conjugado con peroxidasa diluido a 1:10.000 en PBS-T. Después de un lavado con PBS-Tween-20 de 2 ml por pocillo, a los pocillos se añadieron 100 µl de dihidrocloruro de O-fenilendiamina en tampón fosfato-citrato, que contenía peróxido de hidrógeno y urea, durante 7-10 minutos como un sustrato colorimétrico para la peroxidasa. La reacción concluyó con la adición de 100 µl de H₂SO₄ 2,5 N a cada pocillo y la lectura se realizó en un lector de microplaca ELISA configurado a 492 nm. Los valores CI₅₀ para la inhibición del compuesto se calcularon directamente de los gráficos de densidad óptica (unidades arbitrarias) frente a la concentración del compuesto después de restar los valores de control.

Los valores CI₅₀ se calcularon a partir del % de inhibición de respuestas estimuladas por PDGF-BB en ausencia de inhibidor.

Tabla 2

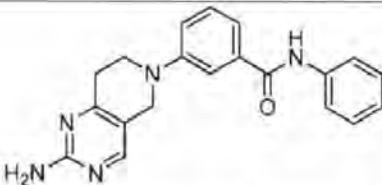
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
1	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida	2980	

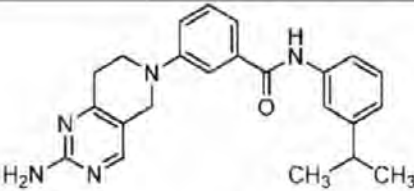
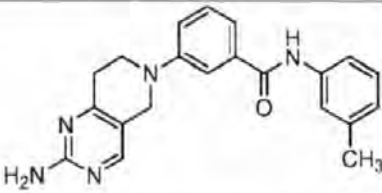
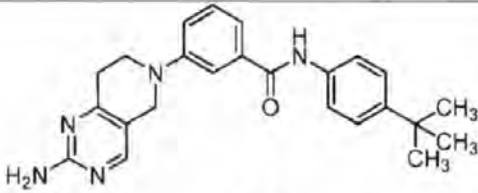
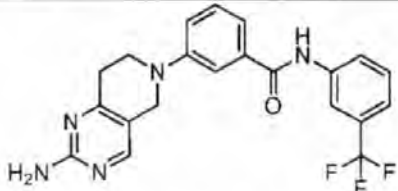
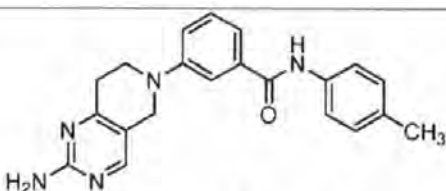
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
2	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida	21	54
3	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)benzamida	114	116
4	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-(terc-butil)fenil)benzamida	41	109
5	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	19	47
6	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(p-tolil)benzamida	783	90

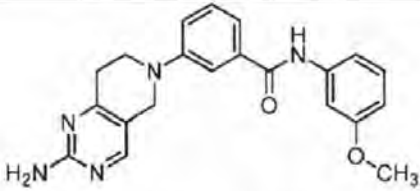
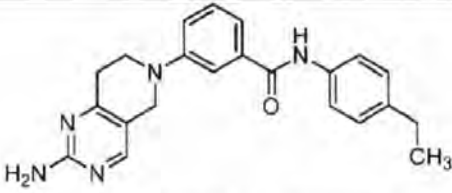
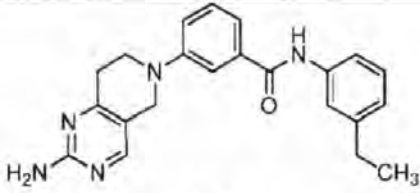
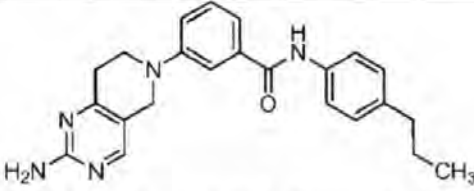
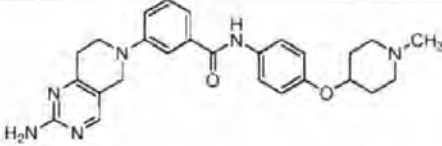
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
7	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metoxifenil)benzamida	102	
8	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-etilfenil)benzamida	145	
9	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-etilfenil)benzamida	22	
10	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-propilfenil)benzamida	67	
11	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)benzamida	1180	

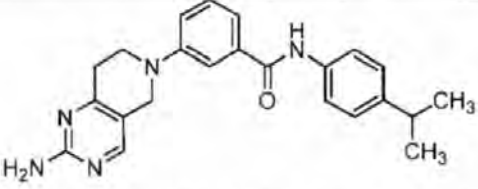
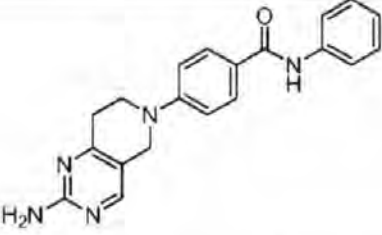
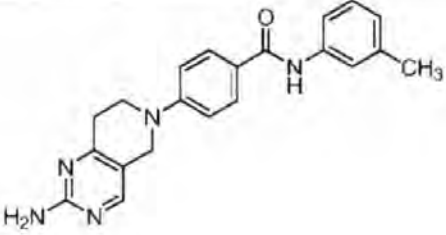
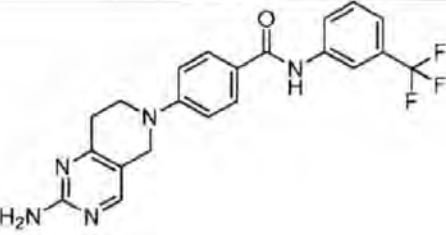
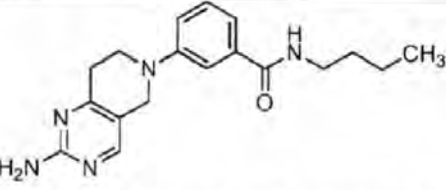
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
12	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)benzamida	67	
13	 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida	> 10000	
14	 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)benzamida	> 10000	
15	 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida	> 10000	
16	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-butilbenzamida	4050	> 10000

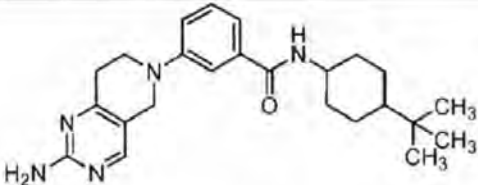
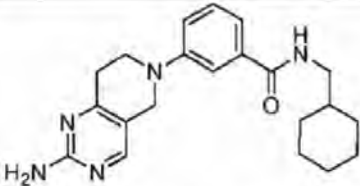
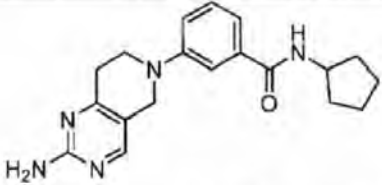
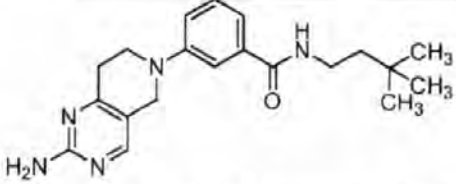
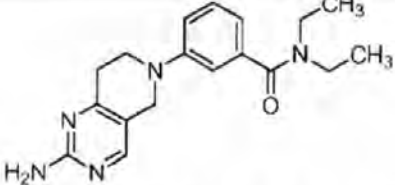
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
17	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-(terc-butil)ciclohexil)benzamida	307	246
18	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(ciclohexilmetil)benzamida	2130	602
19	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-ciclopentilbenzamida	5710	> 10000
20	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3,3-dimetilbutil)benzamida	566	
21	 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N,N-dietilbenzamida	1250	

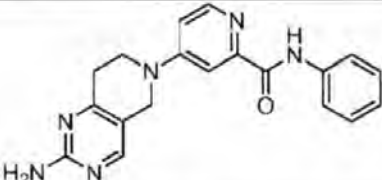
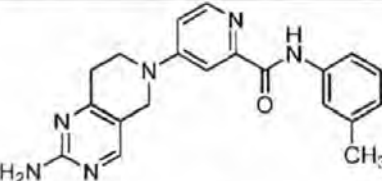
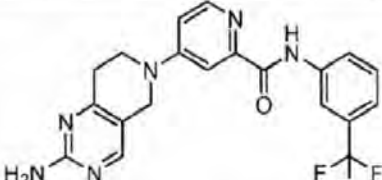
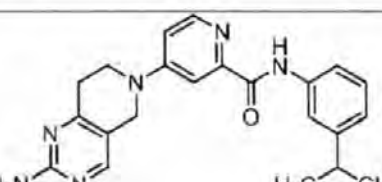
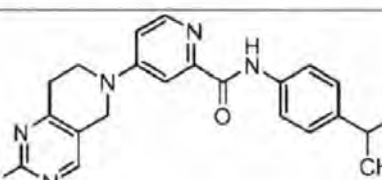
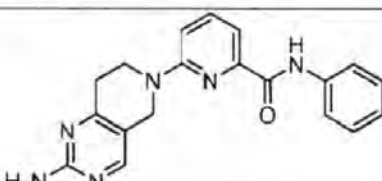
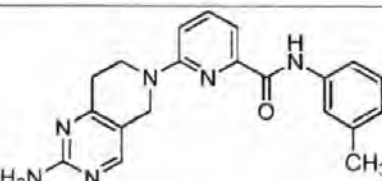
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
22 (ref.)		> 10000	
23 (ref.)		> 10000	
24 (ref.)		> 10000	
25 (ref.)		> 10000	
26 (ref.)		> 10000	
36 (ref.)		> 10000	
37 (ref.)		> 10000	> 10000

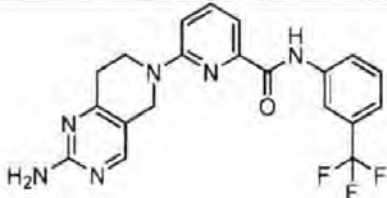
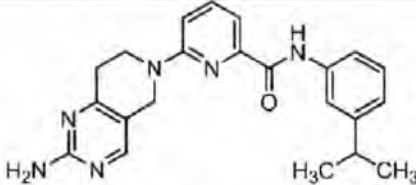
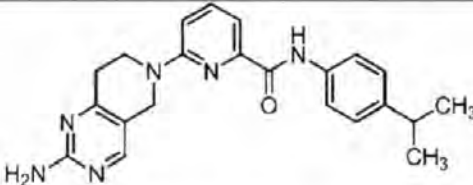
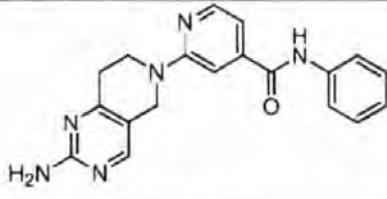
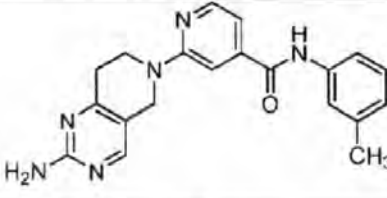
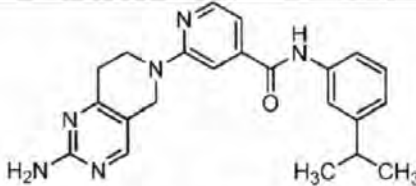
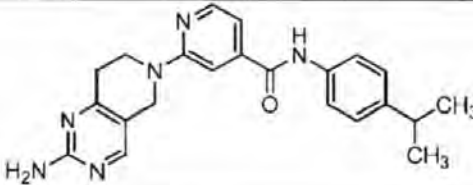
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
38 (ref.)		> 10000	
39 (ref.)		> 10000	
40 (ref.)		> 10000	
51 (ref.)		> 10000	
52 (ref.)		> 10000	
53 (ref.)		> 10000	
54 (ref.)		> 10000	

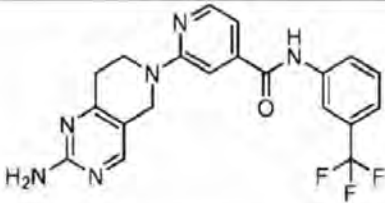
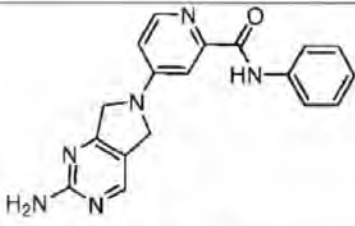
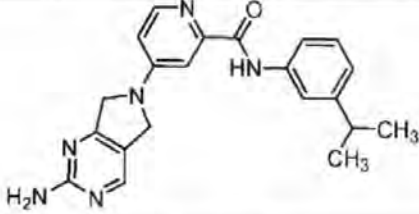
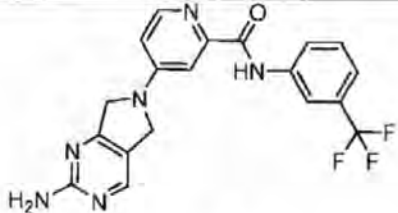
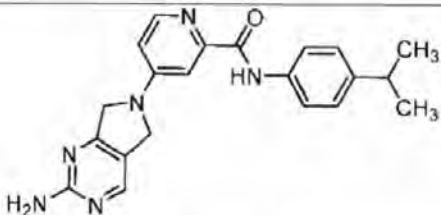
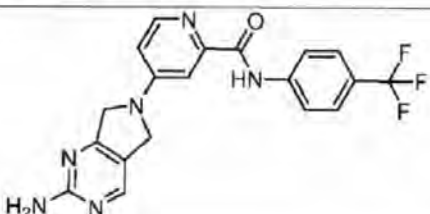
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
55 (ref.)		> 10000	
80 (ref.)		> 10000	
81 (ref.)		> 10000	
82 (ref.)		> 10000	
83 (ref.)		> 10000	
84 (ref.)		> 10000	

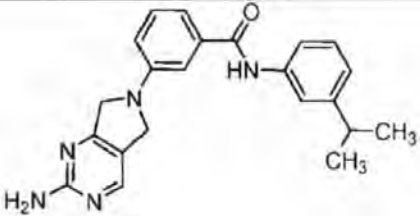
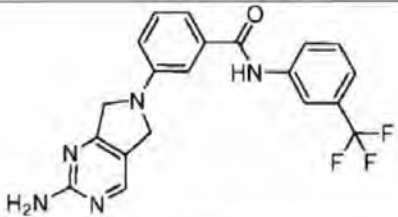
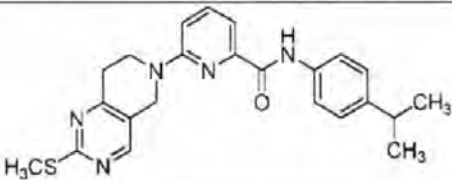
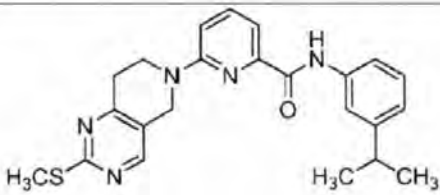
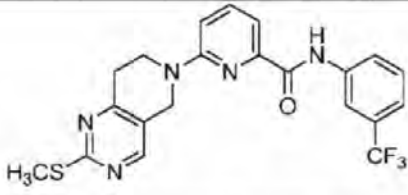
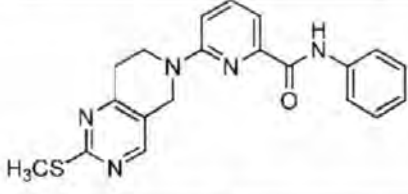
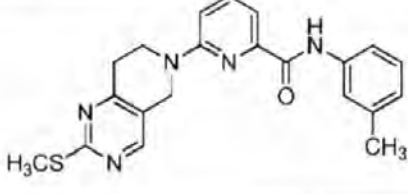
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
106		6360	
107		2129	
108 (ref.)		> 10000	
110 (ref.)		> 10000	
112 (ref.)		> 10000	
114 (ref.)		> 10000	
115 (ref.)		> 10000	

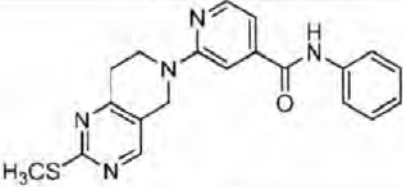
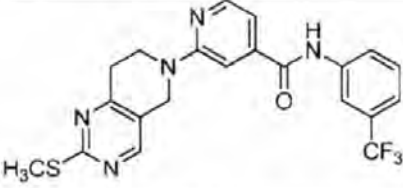
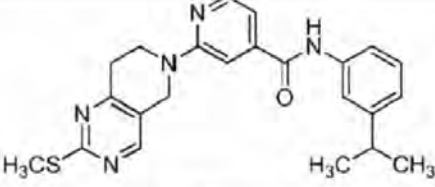
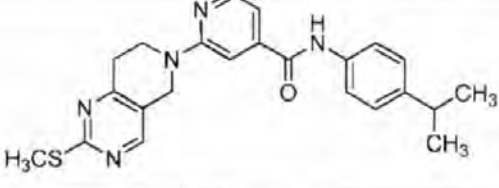
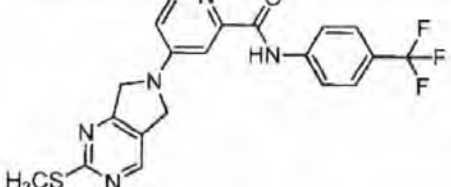
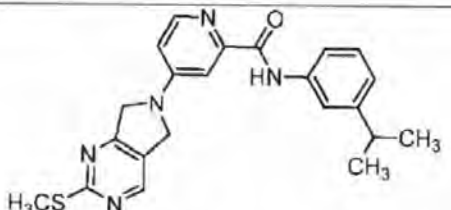
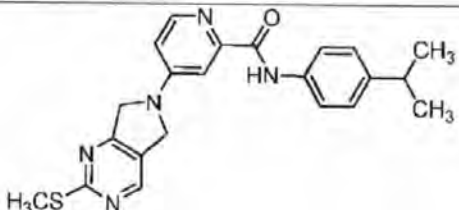
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
116 (ref.)		> 10000	
118 (ref.)		> 10000	
119 (ref.)		> 10000	
120 (ref.)		> 10000	
126 (ref.)		> 10000	
128 (ref.)		> 10000	
129 (ref.)		> 10000	

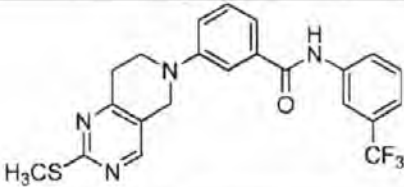
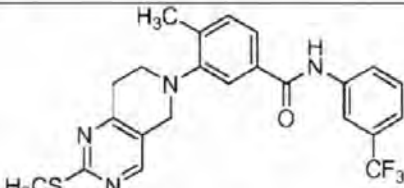
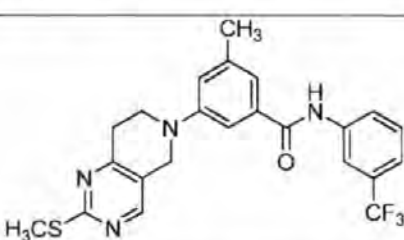
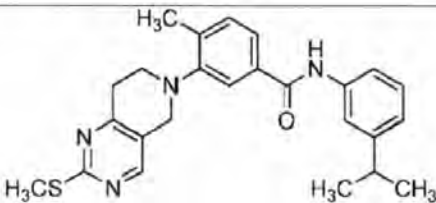
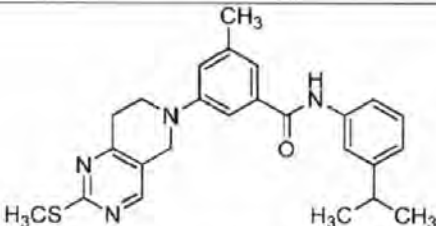
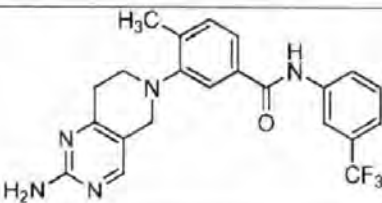
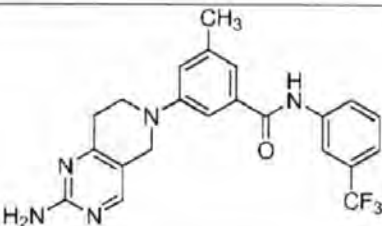
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
138		764	
139		71	
140		> 1000	
141		31	
142		> 1000	
147		8	20
148		27	273

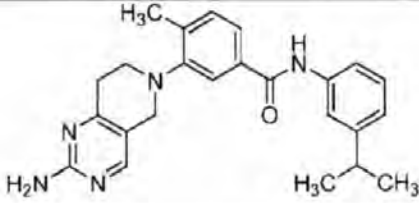
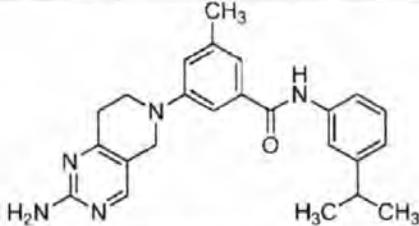
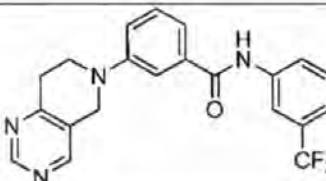
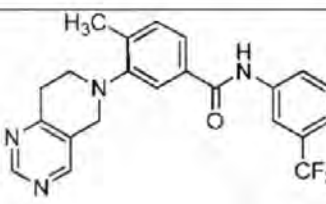
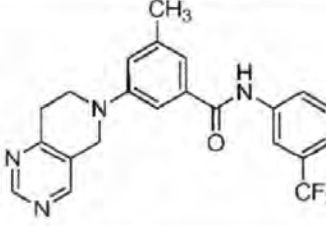
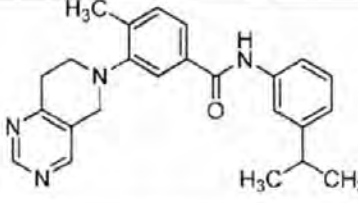
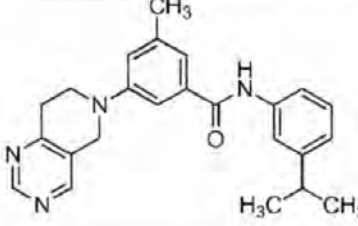
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
149		14	30
150		17	59
151		19	
152		104	
153		638	
154		11	
155		159	

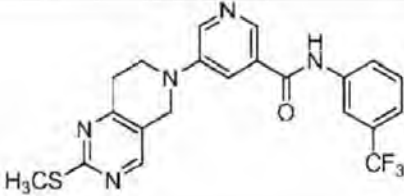
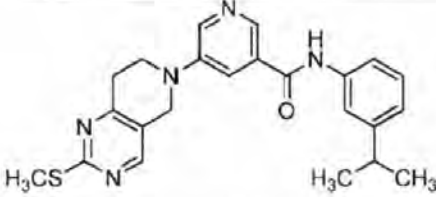
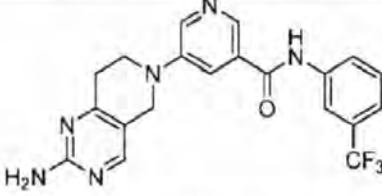
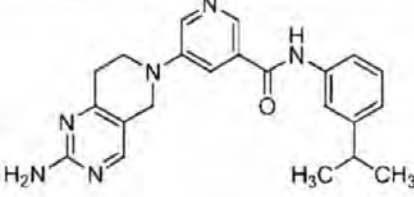
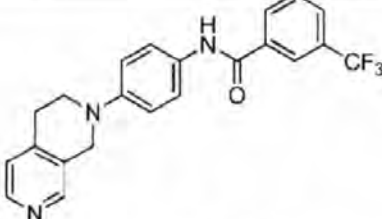
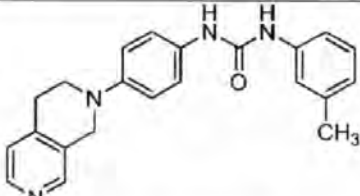
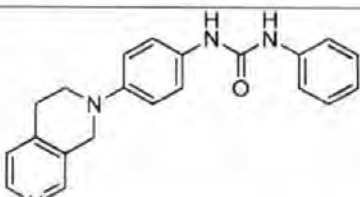
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
156 (ref.)		> 10000	
157 (ref.)		> 10000	
160		584	
161		149	
162 (ref.)		> 10000	> 10000
163		2200	1560
164 (ref.)		> 10000	> 10000

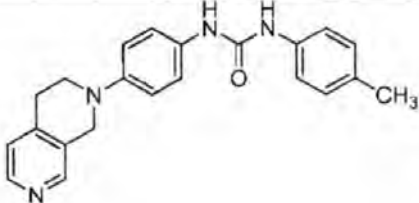
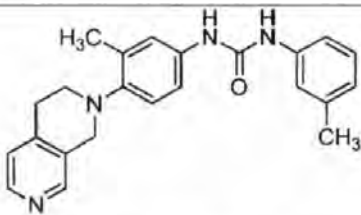
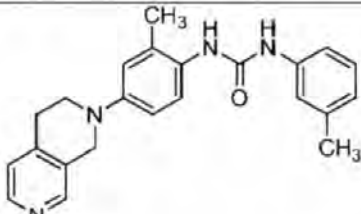
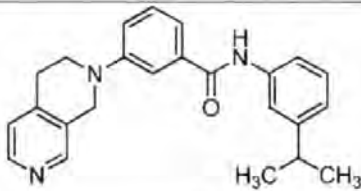
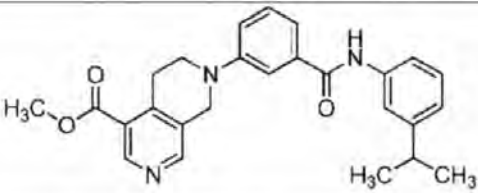
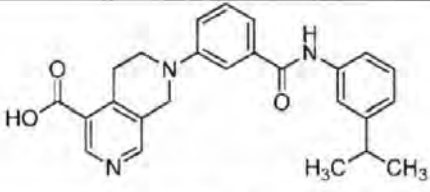
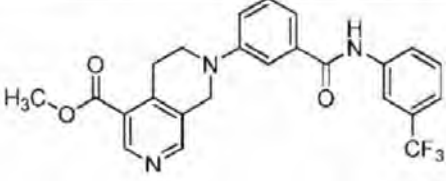
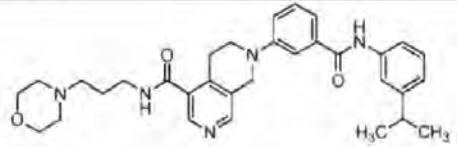
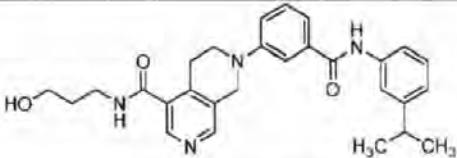
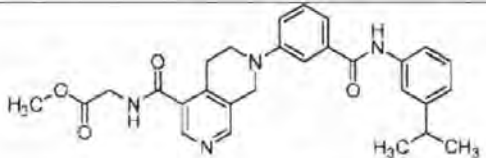
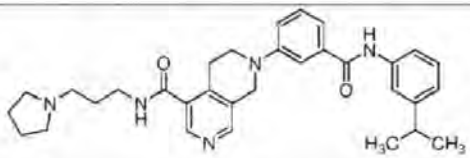
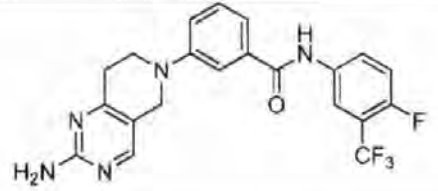
Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
165 (ref.)		> 1000	> 1000
166		308	36
167		454	1050
168		39	40
169		12	15
170		54	
171		8	

Tabla 2			
Número de ejemplo	Estructura	VEGFR2 quinasa (CI ₅₀ , nM)	PDGFRβ quinasa (CI ₅₀ , nM)
172		367	
173		220	
174		49	
175		230	
176		27	61

Sorprendentemente, a partir de los datos anteriores, se descubrió que ;

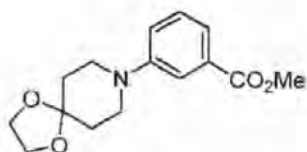
Se obtenía una selectividad aumentada cuando la relación de -XR³ y el anillo fusionado que contenía N, es decir, el anillo pirido o pirrolo pirimidinil heteroarilo, en Ar¹ era meta en lugar de para;

- 5 En los compuestos de fenilo de la presente invención, es decir, en donde R³ es fenilo, los compuestos de fenilo sustituidos con alquilo y fluoroalquilo son más selectivos que los compuestos de fenilo sin sustituir correspondientes.

En los compuestos de alquilo de la presente invención, es decir, en donde R³ es alquilo, los compuestos de alquilo ramificado son más selectivos que los compuestos n-alquilo y cicloalquilo correspondientes.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia no limitantes.

10 Preparación 1

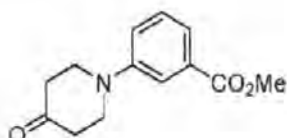


3-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-benzoato de metilo

Procedimiento adoptado de Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2519. Un recipiente de reacción de vidrio de paredes anchas se cargó con acetato de paladio (II) (235 mg, 1,05 mmol), X-Phos (500 mg, 1,05 mmol, 2-diciclohexilfosfino-

- 5 2',4',6'-triisopropilbifenilo), carbonato de cesio (6,82 g, 20,95 mmol) y 5: 1 (v/v) de tolueno: t-BuOH (20 ml). Los contenidos agitados se purgaron con nitrógeno y una solución de 4-piperidona etileno cetal (2,70 ml, 20,95 mmol) y 3-bromobenzoato de metilo (4,95 g, 23,02 mmol) en 5: 1 (v/v) de tolueno: t-BuOH (100 ml) se añadió. Después de agitar durante 2 minutos, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 7: 3 de hexanos: EtOAc) seguido de concentración dio el compuesto del título en forma de un aceite (5,64 g, 97 %).

Preparación 2



10 3-(4-Oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo

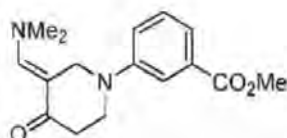
Método A:

- 15 Una solución de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-benzoato de metilo (3,85 g, 13,88 mmol) en ácido sulfúrico acuoso a 10 % (40 ml) y THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 días. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición cuidadosa de NaHCO₃ y diluyendo simultáneamente con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite (2,75 g, 85 %) que se usó sin purificación adicional.

Método B:

- 20 Una mezcla de 3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-benzoato de metilo (1,80 g, 6,49 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (123 mg, 0,649 mmol) en agua (30 ml) y acetona (15 ml) se calentó a reflujo durante 17 horas. El disolvente orgánico se retiró *al vacío* y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 3: 2 de hexanos: EtOAc), seguido de concentración, dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,20 g, 79 %).

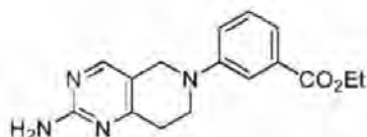
25 Preparación 3



3-(3-Dimetilaminometileno-4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo

- 30 Una solución de 3-(4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo (2,72 g, 11,66 mmol) y DMF-dimetilacetal (6,24 ml, 46,64 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se sometió a reflujo durante 43 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, MeOH a 5 % en EtOAc a MeOH a 8 % en EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo que se cristalizó lentamente al reposar (1,52 g, 45 %).

Preparación 4

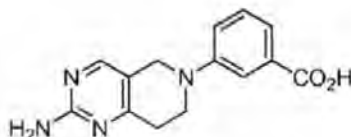


35 3-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzoato de etilo

- 40 Una solución de 3-(3-dimetilaminometileno-4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo (1,52 g, 5,27 mmol) en EtOH (100 ml) se trató con carbonato de guanidina (3,80 g, 21,08 mmol), seguido de la adición de trihidrato de acetato sódico (5,74 g, 42,16 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas y el disolvente se retiró *al vacío*. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante varios minutos. El precipitado amorfo de color amarillo se recogió, se lavó con agua, acetato de etilo, y se secó para dar 776 mg del compuesto del título. La capa de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se

concentró. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico para dar 182 mg más del compuesto del título (958 mg totales, 61 %).

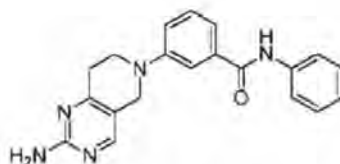
Preparación 5



5 Ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico

Una suspensión de 3-(2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzoato de etilo (958 mg, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se trató con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N (8,24 ml, 8,24 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 21 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a ~4 con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N. La mezcla turbia se trató con acetato de etilo y la mezcla acuosa/orgánica se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 1 hora. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, acetato de etilo, y se secó *al vacío* a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (710,8 mg, 82 %).

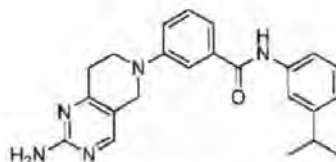
Ejemplo 1



3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida

5 A una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (54 mg, 0,20 mmol), anilina (0,027 ml, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,174 ml, 1,0 mmol) en 1,5 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió HBTU (83 mg, 0,22 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se calentó brevemente a aprox. 60 °C y después continuó a temperatura ambiente. A las 2 horas, la reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (52 mg, 75 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 4H), 7,22 (dt, J = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

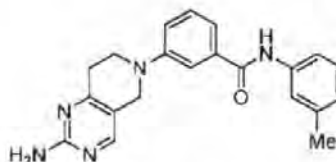
Ejemplo 2



15 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (162 mg, 0,60 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,523 ml, 3,0 mmol) y HBTU (250 mg, 0,66 mmol) en 6,0 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos, se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, se agitó durante 10 minutos más a temperatura ambiente, después se añadió 3-isopropilanilina (0,127 ml, 0,90 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente a un sólido. El sólido se sometió a cromatografía eluyendo con EtOAc/MeOH. El sólido resultante se sometió a un tratamiento con EtOAc/NaHCO₃ para retirar cualquier impureza de gel de sílice y después se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-beige pálido (86 mg, 37 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,09 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (sept., J = 7,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

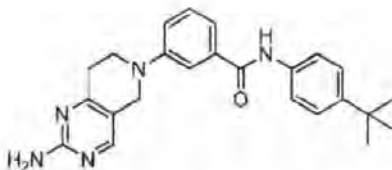
Ejemplo 3



30 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)benzamida

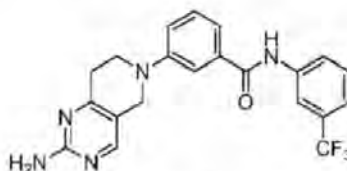
Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (27 mg, 0,10 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) y HBTU (42 mg, 0,11 mmol) en 0,9 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió meta-toluidina (0,016 ml, 0,15 mmol) y la reacción continuó durante 23 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (22 mg, 62 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 4

**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-(terc-butil)fenil)benzamida**

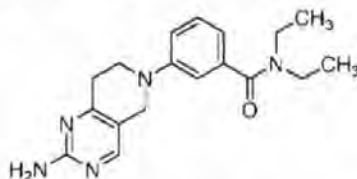
Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (27 mg, 0,10 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) y HBTU (42 mg, 0,11 mmol) en 0,9 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 7 minutos, se añadió 4-terc-butilanilina (0,024 ml, 0,15 mmol) y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 17,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (33 mg, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 4H), 7,21 (dt, J = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H)

Ejemplo 5

**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida**

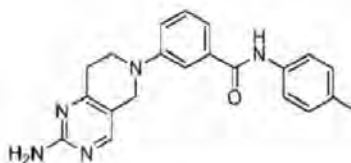
Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (162 mg, 0,60 mmol), trietilamina (0,335 ml, 2,4 mmol) y HBTU (250 mg, 0,66 mmol) en 4,0 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 40 °C para disolver los sólidos. Después de 3 minutos, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,149 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas, a la durante 16 horas, después 1 hora más a 50 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₃, la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido oleoso resultante se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃, EtOAc caliente, CHCl₃:EtOAc (1:1), después MeOH a 5 % en CHCl₃:EtOAc (1:1), dando un sólido de color amarillo pálido. Este sólido se recrystalizó en EtOAc, dando un sólido de color blanco (100 mg, 40 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Además, durante la cromatografía se aisló un producto adicional, Ejemplo 21, 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N,N-diétilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo (3,2 mg).



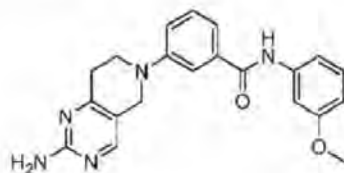
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (s, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 6,81 - 6,85 (m, 1H), 4,97 (s a, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (s a, 2H), 3,27 (s a, 2H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,24 (s a, 3H), 1,12 (s a, 3H)

Ejemplo 6

**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(p-tolil)benzamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color beige claro (34 mg, 94 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H).

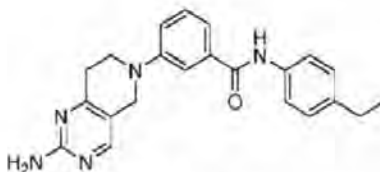
5 Ejemplo 7



3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metoxifenil)benzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y HBTU (63 mg, 0,165 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió meta-anisidina (0,025 ml, 0,225 mmol) y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con una mezcla de acetona/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (41 mg, 73 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,13 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,41 (m, 3H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 6,68 (ddd, J = 8,1, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

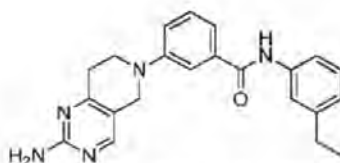
Ejemplo 8



20 3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-etilfenil)benzamida R-2011-10548-73

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y HBTU (63 mg, 0,165 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 4-etilanilina (0,028 ml, 0,225 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de 35 ml de agua que contenía 4 ml de salmuera y 0,3 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua. El sólido húmedo se disolvió en MeOH a 40 % en CHCl₃ y se evaporó para dar un sólido seco. El sólido se trituró con una mezcla de acetona/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (48 mg, 86 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,58 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 9

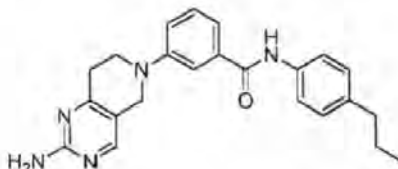


35 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-etilfenil)benzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y COMU (68 mg, 0,158 mmol) en 1,5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos, después se añadió 3-etilanilina (0,127 ml, 0,90 mmol) y la reacción continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido

resultante se sometió a cromatografía eluyendo con porciones de CHCl_3 , después 1:1 de CHCl_3 :EtOAc y después MeOH a 5 %/ CHCl_3 . El sólido obtenido se trituró después con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (21 mg, 38 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

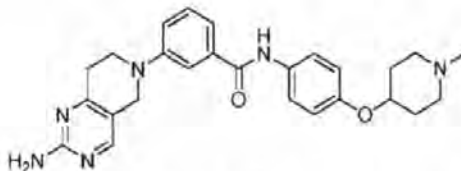
Ejemplo 10



3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-propilfenil)benzamida

A una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), 4-propilanilina (0,029 ml, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,30 mmol) en 1,5 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió COMU (68 mg, 0,158 mmol). La reacción se calentó brevemente a aprox. 60 °C y después continuo a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de 35 ml de agua que contenía 5 ml de salmuera a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua. El filtrado se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na_2CO_3 , la capa de EtOAc se lavó con H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se combinó con el precipitado filtrado y después se sometió a cromatografía eluyendo con porciones de CHCl_3 , después 1:1 de CHCl_3 :EtOAc y después MeOH a 5 %/ CHCl_3 . El sólido obtenido se trituró después con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (18 mg, 32%). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,07 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,50 - 2,56 (m, 2H), 1,58 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

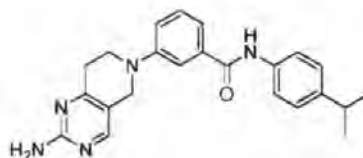
Ejemplo 11



3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)benzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y HBTU (63 mg, 0,165 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (46 mg, 0,225 mmol) y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO_3 , la capa de EtOAc se lavó con H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (48 mg, 70%). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,20 (dt, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,26 - 4,35 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 12

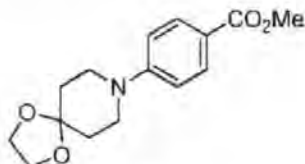


3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)benzamida

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y HBTU (63 mg, 0,165 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó brevemente a

aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió 4-isopropilanilina (0,032 ml, 0,225 mmol) y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de 35 ml de agua que contenía 4 ml de salmuera y 0,3 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua. El sólido húmedo se disolvió en MeOH a 40 % en CHCl_3 y se evaporó para dar un sólido seco. El sólido se trituró con una mezcla de acetona/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (44 mg, 75%). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,08 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 3H), 6,40 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,81 - 2,94 (m, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

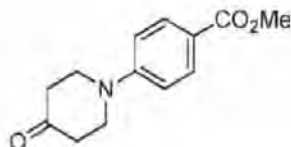
10 Preparación 6



4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-benzoato de metilo

Procedimiento adoptado de Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2519. Un recipiente de reacción de vidrio de paredes anchas se cargó con acetato de paladio (II) (157 mg, 0,698 mmol), X-Phos (332 mg, 0,698 mmol, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo), carbonato de cesio (4,55 g, 13,96 mmol) y 5: 1 (v/v) de tolueno: t-BuOH (20 ml). Los contenidos agitados se purgaron con nitrógeno y una solución de 4-piperidona etileno cetral (1,80 ml, 13,96 mmol) y 4-bromobenzoato de metilo (3,30 g, 15,36 mmol) en 5: 1 (v/v) de tolueno: t-BuOH (100 ml) se añadió. Después de agitar durante 2 minutos, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. La elución a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 3: 2 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (3,20 g, 83 %).

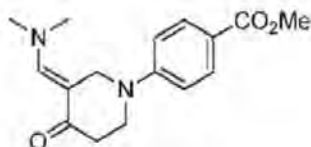
Preparación 7



4-(4-Oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo

Una solución de 4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-benzoato de metilo (4,87 g, 17,56 mmol) en ácido sulfúrico acuoso a 10 % (50 ml) y THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante adición cuidadosa de NaHCO_3 y diluyendo simultáneamente con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanquecino (4,06 g, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

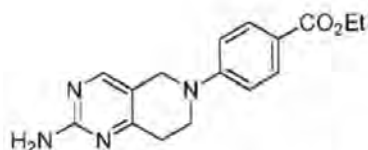
Preparación 8



4-(3-Dimetilaminometileno-4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo

Una solución de 4-(4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo (4,06 g, 17,40 mmol) y DMF-dimetilacetal (9,32 ml, 69,61 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se sometió a reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, MeOH a 5 % en EtOAc a MeOH a 8 % en EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color naranja (3,00 g, 60 %).

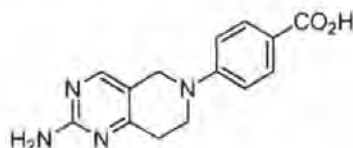
Preparación 9



4-(2-Amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzoato de etilo

Una solución de 4-(3-dimetilaminometileno-4-oxopiperidin-1-il)-benzoato de metilo (3,00 g, 10,40 mmol) en EtOH (200 ml) se trató con carbonato de guanidina (7,50 g, 41,60 mmol), seguido de trihidrato de acetato sódico (11,32 g, 83,20 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y el sólido se retiró por filtración, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (258 mg). El material insoluble filtrado de la mezcla de reacción se suspendió en agua, se agitó durante 30 minutos, y el sólido amorfo de color amarillo claro restante se recogió, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó para dar una cantidad adicional del compuesto del título (1,95 g, rendimiento total 71 %).

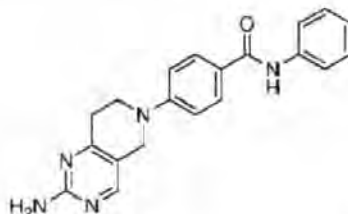
Preparación 10



Ácido 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico

Una suspensión de 4-(2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-benzoato de etilo (1,14 g, 3,82 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se trató con NaOH_(ac.) 1,0 N (10 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 26 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua. El pH se ajustó a ~6-7 con HCl_(ac.) 1,0 N y el precipitado se recogió, se lavó con agua, MeOH y se secó para dar un sólido amorfo de color amarillo (1,65 g). El sólido se suspendió en una mezcla 1:1 (v/v) de agua: metanol (100 ml) y se calentó a ebullición durante 15 minutos con agitación vigorosa. La mezcla se filtró en caliente y el producto recogido se lavó con agua, metanol y se secó *al vacío* a 50 °C para dar el compuesto del título (881,7 mg, 85 %).

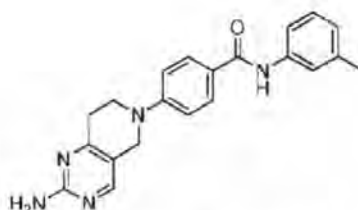
Ejemplo 13



4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida

A una mezcla de ácido 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (54 mg, 0,20 mmol), anilina (0,027 ml, 0,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,174 ml, 1,0 mmol) en 1,5 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió HBTU (83 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, pero también se calentó a brevemente a aprox. 60 °C tres veces durante este periodo. A las 2 horas, se añadieron 0,025 ml más de anilina y la reacción se calentó brevemente a aprox. 60 °C tres veces. Después de 22 horas, la reacción se almacenó en el congelador durante 3 días, después se calentó a temperatura ambiente, se añadieron 8 gotas de NaOH 1,0 M y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (37 mg, 53%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,02 - 7,10 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

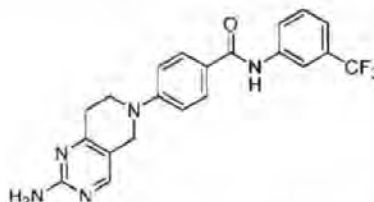
Ejemplo 14



4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)benzamida

Una mezcla de ácido 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (27 mg, 0,10 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) y HBTU (42 mg, 0,11 mmol) en 1,0 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió meta-toluidina (0,022 ml, 0,20 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se trituró con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (18 mg, 51 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H)

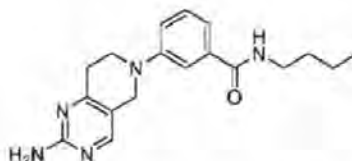
Ejemplo 15



4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

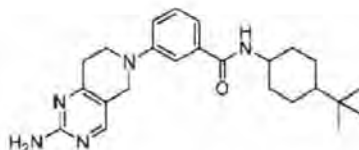
Una mezcla de ácido 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (27 mg, 0,10 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) y HBTU (42 mg, 0,11 mmol) en 1,0 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,025 ml, 0,20 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 18 horas y después a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na₂CO₃, la capa de EtOAc se lavó con HCl acuoso diluido, una solución acuosa de Na₂CO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. El sólido resultante se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃, después un gradiente de 2 % a 5 % de MeOH/CHCl₃ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco-castaño (3 mg, 8 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 4H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 5,00 (s a, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

Ejemplo 16

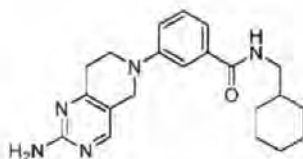


4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-butilbenzamida

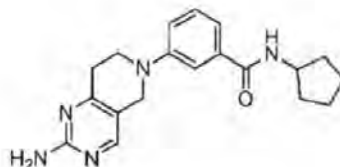
Una mezcla de ácido 4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (41 mg, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,105 ml, 0,60 mmol) y HBTU (63 mg, 0,165 mmol) en 1,5 ml de DMF se calentó brevemente a aprox. 50 °C para disolver los sólidos, después se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió n-butilamina (0,022 ml, 0,225 mmol) y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La reacción se añadió gota a gota a una mezcla en agitación de 30 ml de agua que contenía 5 ml de salmuera a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua. El sólido húmedo se disolvió en MeOH a 20% en CHCl₃ y se evaporó para dar un sólido seco. El sólido se trituró con una mezcla de EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (42 mg, 86 %). RMN ¹H (acetona-d₆) δ: 8,13 (s, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,53 - 7,55 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 5,74 (s a, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (td, J = 7,1, 5,7 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 17**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-(terc-butil)ciclohexil)benzamida**

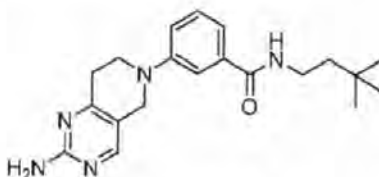
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16, el compuesto del título se preparó como una mezcla de isómeros en forma de un sólido de color beige claro (49 mg, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,12 (s, 1H), 8,06 - 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,2 Hz, 0,25H, isómero menor), 7,40 (s, 1H), 7,10 - 7,33 (m, 3H), 6,40 (s, 2H), 4,21 - 4,26 (m, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 0,25H, isómero menor), 3,64 - 3,75 (m, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,72 - 2,00 (m, 3H), 1,22 - 1,56 (m, 3H), 0,92 - 1,16 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ejemplo 18**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(ciclohexilmetil)benzamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color beige claro (46 mg, 84 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,46 - 1,76 (m, 6H), 1,10 - 1,25 (m, 3H), 0,83 - 1,01 (m, 2H).

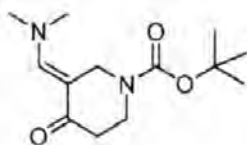
Ejemplo 19**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-ciclopentilbenzamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (37 mg, 72 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 3,60 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,82 - 1,95 (m, 2H), 1,63 - 1,76 (m, 2H), 1,45 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 20**3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3,3-dimetilbutil)benzamida**

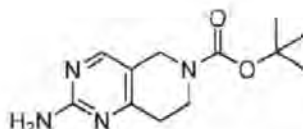
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color beige claro (27 mg, 51%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,1, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,41 - 1,49 (m, 2H), 0,93 (s, 9H).

Preparación 11

**1-t-Butoxycarbonyl-3-(dimetilamino)metileno-4-piperidona**

- 5 Una solución de N-Boc-4-piperidona (10,0 g, 50,19 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (20,16 ml, 150,57 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, MeOH a 8 % en EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se cristalizó al reposar (7,64 g, 60 %).

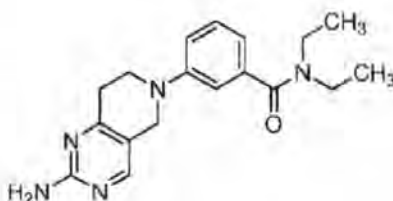
Preparación 12



6-(t-Butoxycarbonil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamina

- 5 Una solución de 1-t-butoxicarbonil-3-(dimetilamino)metileno-4-piperidona (7,64 g, 30,04 mmol) en metanol (190 ml) se trató con carbonato de guanidina (21,65 g, 120,16 mmol), seguido de trihidrato de acetato sódico (32,70 g, 240,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas y el disolvente se retiró *al vacio*. El residuo se diluyó con agua y la mezcla se sometió a un vórtice durante unos pocos minutos. El sólido de color blanco sin disolver se recogió y se lavó con agua, seguido de una pequeña cantidad de acetato de etilo frío para dar el compuesto del título (4,10 g, 55 %).

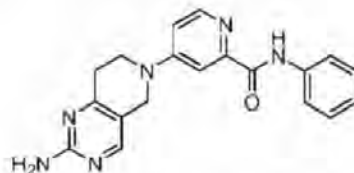
10 Ejemplo 21



3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N,N-dietilbenzamida

El compuesto del título se produjo como un subproducto durante la preparación del Ejemplo 5. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo (3,2 mg).

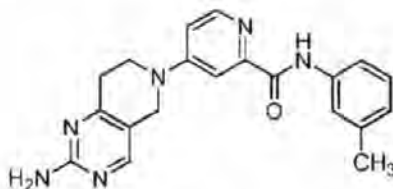
15 Ejemplo 22 (ref.)



4-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida

De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 4-bromopicolínico y anilina en el compuesto del título.

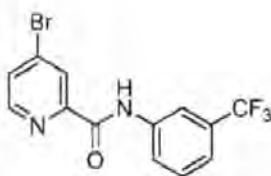
20 Ejemplo 23 (ref.)



4-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida

De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 4-bromopicolínico y m-toluidina en el compuesto del título.

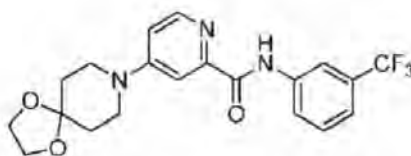
25 Preparación 13



4-Bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

5 Una mezcla de ácido 4-bromopicolínico (800 mg, 3,96 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,49 ml, 3,96 mmol) y DIEA (3,27 ml, 19,80 mmol) en DMF (12 ml) se trató con HATU (1,66 g, 4,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se recogió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 4: 1 de hexanos: EtOAc) dio amidas puras en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (1,026 g, 75 %).

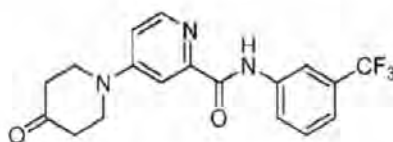
Preparación 14



4-{1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

15 Una mezcla de 4-bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida (1,01g, 2,93 mmol), 4-piperidina etileno cetal (0,38 ml, 2,93 mmol), acetato de paladio (II) (132 mg, 0,586 mmol), rac-BINAP (365 mg, 0,586 mmol) y carbonato de cesio (1,37 g, 4,10 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 100 °C durante 21 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, los materiales insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc. El lavado se combinó con el filtrado y se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 3: 2 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (713 mg, 60 %).

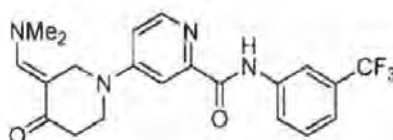
Preparación 15



20 4-(4-Oxopiperidin-1-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

25 Una mezcla de 4-{1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida (710 mg, 1,74 mmol) en THF (7 ml) y $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{ac})}$ a 10 % (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. La mezcla de reacción se trató con $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ 1,0 N hasta pH ~ 7-8. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 2: 3 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco (498 mg, 79 %).

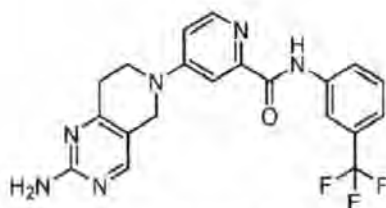
Preparación 16



4-[3-(Dimetilamino)metilideno-4-oxopiperidin-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

30 Una solución de 4-(4-oxopiperidin-1-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida (495 mg, 1,36 mmol) y DMF-dimetilacetal (0,55 ml, 4,08 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 100 °C durante 21 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 7 % de MeOH en EtOAc) para dar un aceite viscoso de color naranja (419 mg, 74 %).

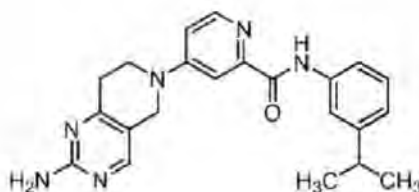
Ejemplo 24 (ref.)



4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida

Una solución de 4-[3-(dimetilamino)metilideno-4-oxopiperidin-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida (417 mg, 0,997 mmol) en EtOH (10 ml) se trató con carbonato de guanidina (719 mg, 3,99 mmol), seguido de adición de trihidrato de acetato sódico (1,09 g, 7,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 23 horas y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua, dando como resultado la formación de un sólido amorfo de color amarillo. El sólido se recogió, se lavó con agua, EtOAc, MeOH y se secó para dar el compuesto del título (59 mg, 14 %).

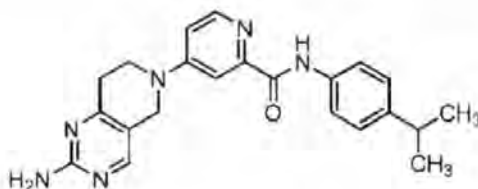
Ejemplo 25 (ref.)



4-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 4-bromopicolínico y 3-isopropilanilina en el compuesto del título.

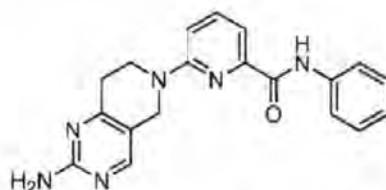
Ejemplo 26 (ref.)



4-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida

De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 4-bromopicolínico y 4-isopropil anilina en el compuesto del título.

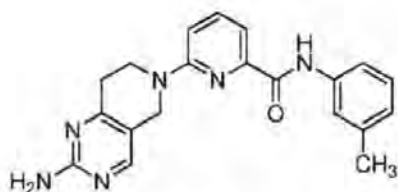
Ejemplo 36 (ref.)



6-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida

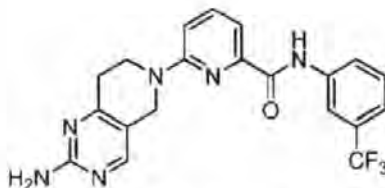
De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 6-bromopicolínico y anilina en el compuesto del título.

Ejemplo 37 (ref.)

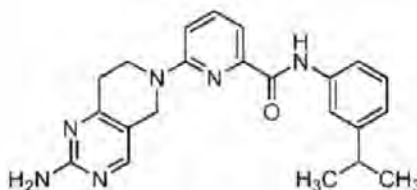


6-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)piridin-2-carboxamida

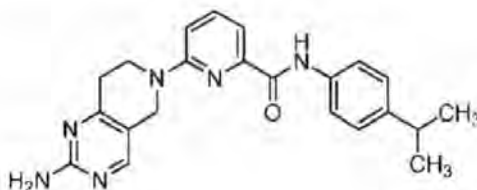
De una manera similar a la descrita para las Preparaciones 13 - 16 y en el Ejemplo 24, se convirtieron ácido 6-bromopicolínico y m-toluidina en el compuesto del título.

Ejemplo 38 (ref.)**6-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida**

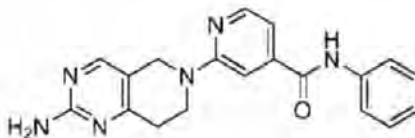
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 40, se convirtió 6-(2-((metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 39 (ref.)**6-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)picolinamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 40, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-6-(2-((metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)picolinamida en el compuesto del título.

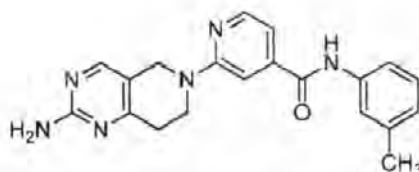
Ejemplo 40 (ref.)**6-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-N-[4-(isopropil)fenil]piridin-2-carboxamida**

Una suspensión de (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 6-(2-metanosulfinil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico (405 mg, 0,930 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con NH_4OH (3 ml, 28-30 %) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C con agitación durante 15 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y el extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La trituración con MeOH dio el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (200 mg, 55 %).

Ejemplo 51 (ref.)**2-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisonicotinamida**

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 40, se convirtió 2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisonicotinamida en el compuesto del título.

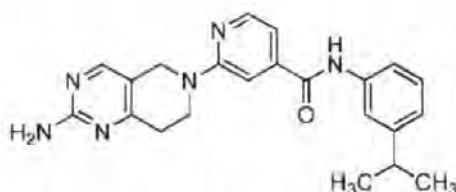
Ejemplo 52 (ref.)



2-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 40, se convirtió 2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)isonicotinamida en el compuesto del título.

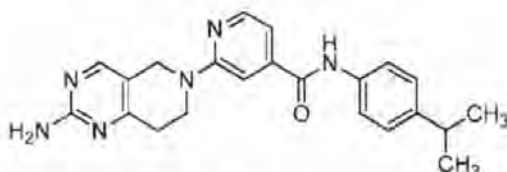
5 Ejemplo 53 (ref.)



2-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 40, se convirtió 2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida en el compuesto del título.

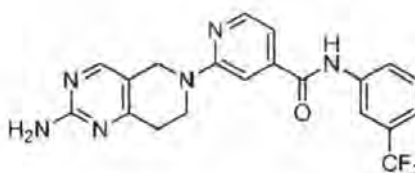
10 Ejemplo 54 (ref.)



2-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 40, se convirtió N-(4-isopropilfenil)-2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)isonicotinamida en el compuesto del título.

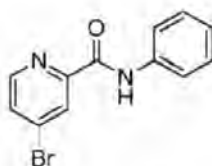
15 Ejemplo 55 (ref.)



2-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 40, se convirtió 2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida en el compuesto del título.

20 Preparación 17

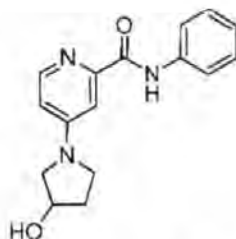


Fenilamida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico

A una suspensión de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1,00 g, 5,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se le añadió 1-metilmorfolina (1,1 ml, 10 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

- 5 (HATU) (2,37 g, 6,23 mmol). La mezcla se volvió una solución homogénea después de 10 minutos. Se añadió anilina (0,5 ml, 5,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La dimetilformamida se evaporó *al vacío* y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de combinado se lavó con agua y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar 2 en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (40 g) aplicada en diclorometano y eluida con hexanos:acetato de etilo (1:1) dio el compuesto del título (0,986 g, 71 %).

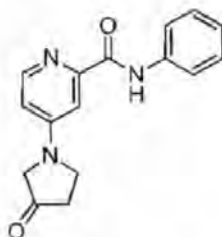
Preparación 18



Fenilamida del ácido 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

- 5 Una solución de *d*/3-pirrolidinol (0,17 g, 1,95 mmol) y fenilamida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (0,36 g, 1,3 mmol) en 1-butanol (25 ml) se calentó a 100 °C durante 15 horas. La reacción se aplicó a gel de sílice (25 g) y se eluyó con cloroformo, después 9:1 de cloroformo:metanol para dar el compuesto del título 227 mg (0,80 mmol, 61 %).

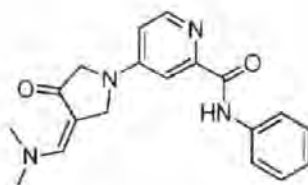
Preparación 19



- 10 Fenilamida del ácido 4-(3-oxopirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

- 15 Una solución de fenilamida del ácido 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (259 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (5 ml) y dimetilsulfóxido (2,5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,8 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Una solución de complejo de trióxido de azufre-piridina (0,44 g, 2,8 mmol) en DMSO (2,5 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. A la reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (6 ml) y cloroformo. Las capas se separaron. La capa acuosa se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado hasta pH = 6. La extracción dos veces con cloroformo dio un residuo en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluida con 39:1 de cloroformo:metanol dio el compuesto del título (133 mg, 0,46 mmol, 50 %).

Preparación 20

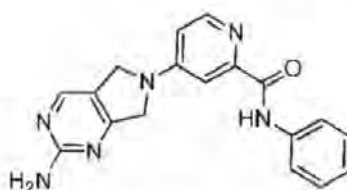


20

Fenilamida del ácido 4-(3-((dimetilamino)metileno)-4-oxopirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico

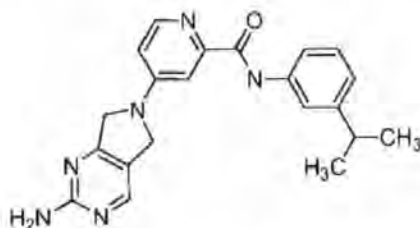
- 25 Una suspensión de fenilamida del ácido 4-(3-oxopirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,46 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (0,12 ml, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4,5 h. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) se eluyó con 19:1 de diclorometano:metanol y dio el compuesto del título (95 mg, 0,28 mmol, rendimiento 61 %).

Ejemplo 80 (ref.)



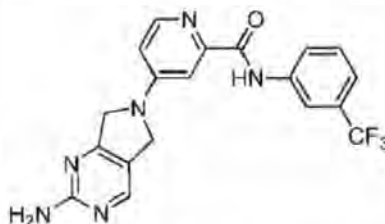
Fenilamida del ácido 4-(2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

- 5 A una solución de etóxido sódico (0,18 ml, 0,56 mmol, 3M) en etanol (10 ml) se le añadió carbonato de guanidina (50 mg, 0,56 mmol). La suspensión se agitó durante 45 minutos, después se añadió a una suspensión de fenilamida del ácido 4-(3-((dimetilamino)metileno)-4-oxopirrolidin-1-il)-piridin-2-carboxílico (95 mg, 0,28 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante 115 h y dio el compuesto del título (44 mg, 0,13 mmol, 47 %).

Ejemplo 81 (ref.)

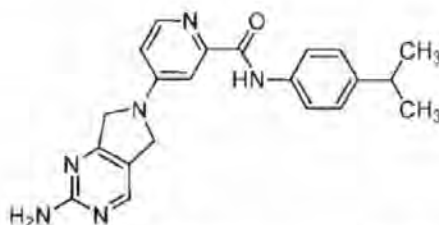
- 10 **4-(2-Amino-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)picolinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 82 (ref.)

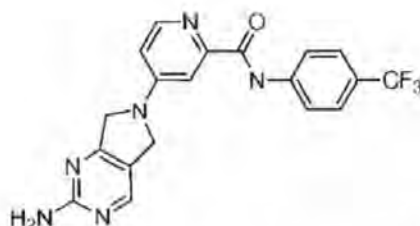
- 15 **(3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-amino-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico**

- 20 Una mezcla de 4-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida y 4-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida se suspendió en 1,4-dioxano (7 ml). Se añadió hidróxido de amonio (30 %, 1,5 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La TLC indicó únicamente una conversión parcial en la amina deseada. El disolvente se redujo con una corriente de nitrógeno y después se añadió más cantidad de hidróxido de amonio (1 ml). La reacción se cerró herméticamente en un tubo y se calentó a 100 °C durante 17 h. El disolvente se evaporó *al vacío*. El sólido resultante se trituroó con agua y después metanol. El sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (4 g) eluida con acetato de etilo:metanol (9:1) para dar el compuesto del título (10,6 mg, 0,026 mmol).

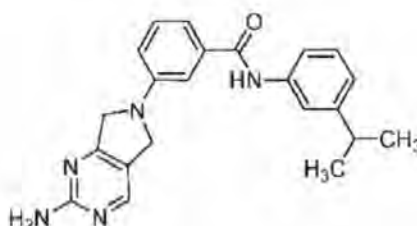
Ejemplo 83 (ref.)

- 25 **4-(2-Amino-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(4-isopropilfenil)piridin-2-carboxamida**

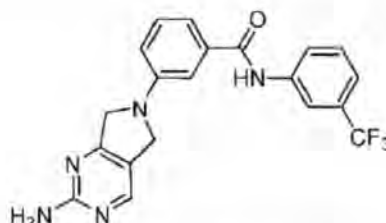
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se convirtió N-(4-isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)picolinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 84 (ref.)**4-(2-Amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida**

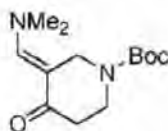
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se convirtió (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico en el compuesto del título.

Ejemplo 106**3-(2-Amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida**

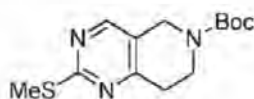
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-3-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 107**3-(2-Amino-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 82, se convirtió 3-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida en el compuesto del título.

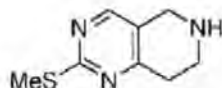
Preparación 21**3-[(Dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de t-butilo**

Una solución de N-Boc-4-piperidona (10 g, 50,19 mmol) y DMF-dimetilacetil (20,16 ml, 150,57 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, MeOH al 7 % en EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se cristalizó al reposar (10,51 g, 82 %).

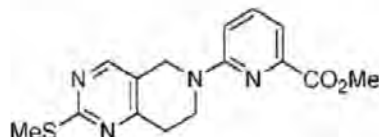
Preparación 22

2-(Metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de t-butilo

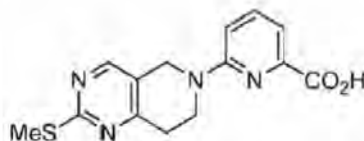
Una suspensión de 3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de t-butilo (10,95 g, 43,05 mmol) y hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (7,79 g, 55,97 mmol) en agua (175 ml) se trató con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N (46,63 ml, 46,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2,5 horas. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 7: 3 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,45 g, 37 %).

Preparación 23**2-(Metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina**

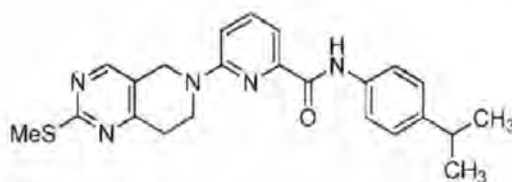
Una solución de 2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilato de t-butilo 2 (4,45 g, 15,82 mmol) en acetona (45 ml) se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución 5-6 N de HCl en 2-propanol (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo (2,94 g). La sal se disolvió en una cantidad mínima de agua y se basificó a pH = 14 con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N. La mezcla alcalina se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo intenso que se cristalizó al reposar (2,22 g, 77 %).

Preparación 24**6-[2-(Metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxilato de metilo**

Una mezcla de 2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (892 mg, 4,92 mmol), 6-bromopicolinato de metilo (1,06 g, 4,92 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (110 mg, 0,492 mmol), *rac*-BINAP (306 mg, 0,492 mmol) y Cs_2CO_3 (3,85 g, 11,81 mmol) en tolueno (45 ml) se calentó a 100 °C durante 4,5 horas. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 1: 1 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite viscoso, que se solidificó gradualmente al reposar (945 mg, 61 %).

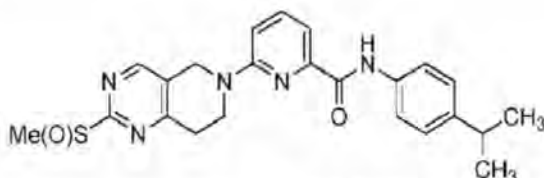
Preparación 25**Ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico**

Una solución de 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxilato de metilo (2,76 g, 8,72 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se trató con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N (13,09 ml, 13,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con éter dietílico y se acidificó a pH=5-6 con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1,0 N. El precipitado se recogió, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo (2,52 g, 96 %).

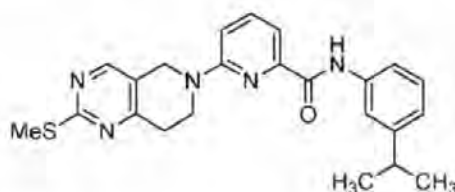
Ejemplo 108 (ref.)

N-(4-isopropilfenil)-6-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida

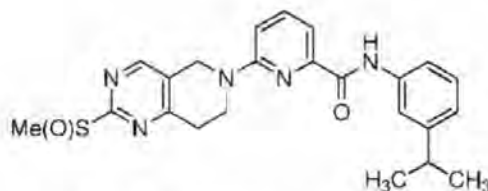
Una mezcla de ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico (600 mg, 1,98 mmol), 4-isopropilanilina (0,28 ml, 1,98 mmol) y DIEA (1,64 ml, 9,90 mmol) en DMF (10 ml) se trató con HATU (828 mg, 2,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La elusión a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 1:1 de hexanos: EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite que se cristalizó al reposar (804 mg, 97 %).

Ejemplo 109 (ref.)**10 (4-Isopropil-fenil)-amida del ácido 6-(2-metanosulfinil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico**

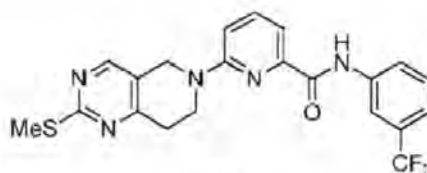
A una mezcla agitada de N-(4-isopropilfenil)-6-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida (400 mg, 0,953 mmol) en THF (40 ml) y agua (16 ml) se le añadió oxona (peroxomonosulfato potásico, 586 mg, 0,953 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHSO_{3(ac.)} a 10 % (20 ml) y se neutralizó con NaHCO_{3(ac.)} sat. (16 ml). La solución se agitó durante 20 minutos antes de la extracción con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional (405 mg, 98 %).

Ejemplo 110 (ref.)**N-(3-Isopropilfenil)-6-(2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)picolinamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 108, una mezcla de ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico y 3-isopropilanilina se convirtió en el compuesto del título (560 mg).

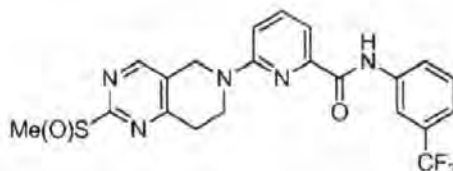
Ejemplo 111 (ref.)**N-(3-Isopropilfenil)-6-(2-((metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)picolinamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-6-(2-((metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)picolinamida en el compuesto del título (427 mg).

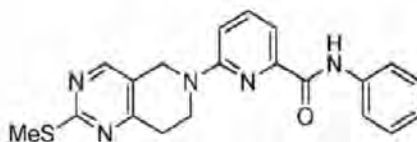
Ejemplo 112 (ref.)

6-(2-(Metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida

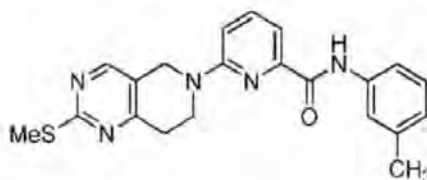
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 108, una mezcla de ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico y 3-trifluorometilfenilamina se convirtió en el compuesto del título (560 mg).

5 **Ejemplo 113 (ref.)****6-(2-((Metiltio)oxi)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida**

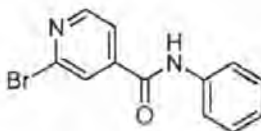
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 109, se convirtió 6-(2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida en el compuesto del título.

10 **Ejemplo 114 (ref.)****6-[2-(Metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-fenilpiridin-2-carboxamida**

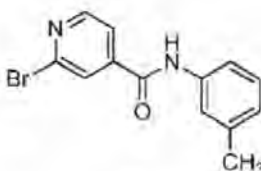
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 108, una mezcla de ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico y anilina se convirtió en el compuesto del título.

15 **Ejemplo 115 (ref.)****N-(3-metilfenil)-6-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]piridin-2-carboxamida**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 108, una mezcla de ácido 6-[2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]piridin-2-carboxílico y m-toluidina se convirtió en el compuesto del título.

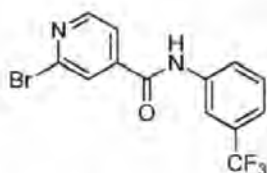
20 **Preparación 26****2-Bromo-N-fenil-isonicotinamida**

De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 2-bromoisonicotínico y anilina en el compuesto del título.

25 **Preparación 27**

2-Bromo-N-m-tolil-isonicotinamida

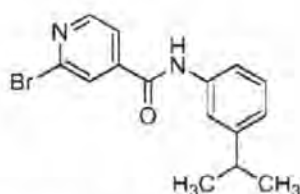
De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 2-bromoisonicotínico y m-toluidina en el compuesto del título

Preparación 28

5

2-Bromo-N-(3-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida

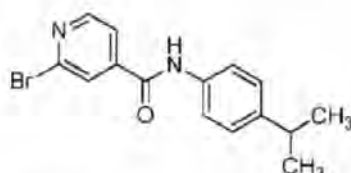
De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 2-bromoisonicotínico y 3-trifluorometilanilina en el compuesto del título.

Preparación 29

10

2-Bromo-N-(3-isopropil-fenil)-isonicotinamida

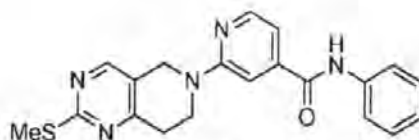
De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 2-bromoisonicotínico y 3-isopropilanilina en el compuesto del título

Preparación 30

15

2-Bromo-N-(4-isopropil-fenil)-isonicotinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 2-bromoisonicotínico y 4-isopropilanilina en el compuesto del título

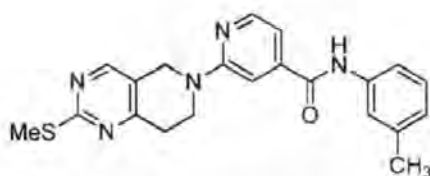
Ejemplo 116 (ref.)

20

2-[2-(Metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-fenilisonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina y 2-bromo-N-fenil-isonicotinamida en el compuesto del título.

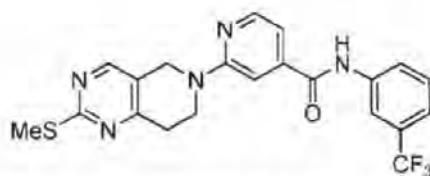
Ejemplo 117 (ref.)



N-(3-metilfenil)-2-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, 2-se convirtieron (metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 2-bromo-N-m-tolil-isonicotinamida en el compuesto del título.

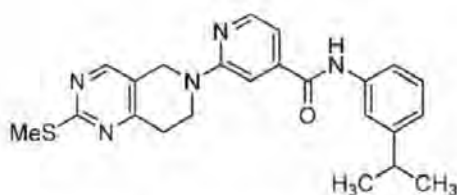
5 **Ejemplo 118 (ref.)**



2-[2-(Metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 2-bromo-N-(3-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida en el compuesto del título.

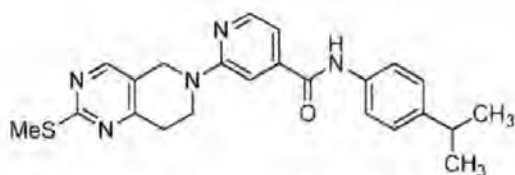
10 **Ejemplo 119 (ref.)**



N-(3-Isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 2-bromo-N-(3-isopropil-fenil)-isonicotinamida en el compuesto del título.

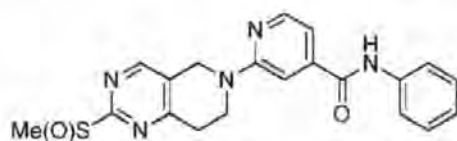
15 **Ejemplo 120 (ref.)**



N-(4-Isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida

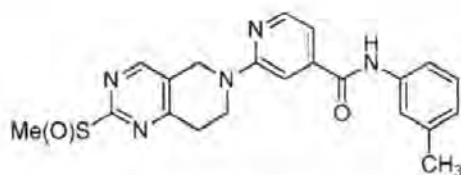
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 2-bromo-N-(4-isopropil-fenil)-isonicotinamida en el compuesto del título.

20 **Ejemplo 121 (ref.)**

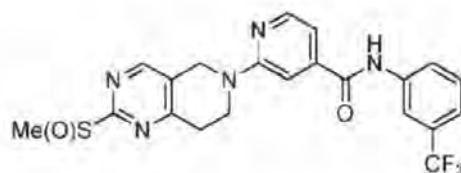


2-(2-(Metilsulfenil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilisonicotinamida

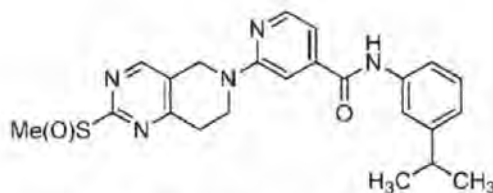
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió 2-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-fenilisonicotinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 122 (ref.)**2-(2-(Metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(m-tolil)isonicotinamida**

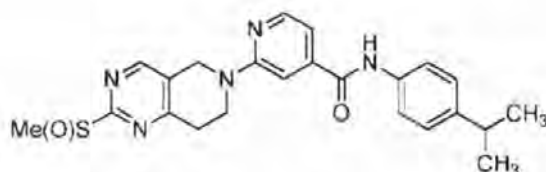
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-metilfenil)-2-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]isonicotinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 123 (ref.)**2-(2-(Metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)isonicotinamida**

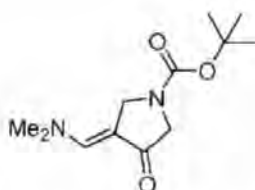
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió 2-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 124 (ref.)**N-(3-Isopropilfenil)-2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)isonicotinamida**

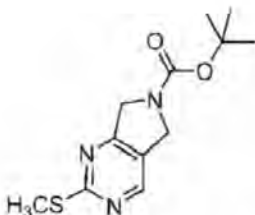
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 125 (ref.)**N-(4-Isopropilfenil)-2-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)isonicotinamida**

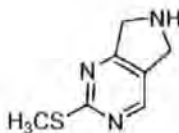
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(4-isopropil-fenil)-2-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-isonicotinamida en el compuesto del título.

Preparación 31**Éster terc-butilico del ácido 3-dimetilaminometileno-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico**

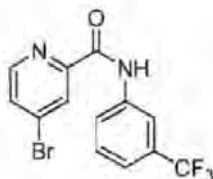
5 Una solución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 135 mmol), dimetilformamida dimetilacetal (27 ml, 202 mmol) y 1,4-dioxano (170 ml) se calentó a 100 °C durante 17 horas. El dioxano se retiró *al vacío*. El sólido de color rojo resultante se trituró con hexanos (180 ml) durante una hora y se filtró. El sólido se enjuagó con hexanos (2 x 80 ml) y se secó al aire. Se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 39:1 después 19:1 de diclorometano:metanol para dar el compuesto del título (15,04 g, 46 %).

Preparación 32**2-(Metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo**

- Una suspensión de hemisulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (3,79 g, 21,2 mmol) en etanol (30 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de etóxido sódico en etanol (7,1 ml, 21 mmol, ~3 M). La mezcla se agitó durante 50 minutos. Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 3-dimetilaminometileno-4-oxo-pirrolidin-1-carboxílico (1,70 g, 7,07 mmol) en etanol (10 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró *al vacío* de la mezcla enfriada. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. Después de separación, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluida con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,43 g, 76 %).

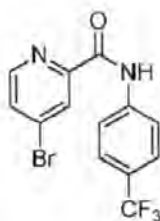
Preparación 33**2-(Metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina**

- A una solución de 2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (1,43 g, 5,36 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de ácido trifluoroacético (4,0 ml, 52 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El diclorometano se retiró *al vacío*. El residuo se disolvió en agua, se trató con hidróxido sódico 5 M a pH = 14 y se extrajo con diclorometano (5 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (870 mg, 97 %).

Preparación 34**4-Bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida**

- A una suspensión de ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1,00 g, 5,00 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadió 1-metilmorfolina (1,1 ml, 10 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (2,37 g, 6,23 mmol). La mezcla se volvió una solución homogénea después de 10 minutos. Se añadió 3-trifluorometilfenilamina (0,5 ml, 5,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La dimetilformamida se evaporó *al vacío* y el residuo se trituró con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó dos veces con agua y después se secó *al vacío* a 40 °C para dar un residuo en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (40 g) aplicada a la muestra en diclorometano y eluida con hexanos:acetato de etilo (1:1) dio el compuesto del título (1,306 g, 76 %).

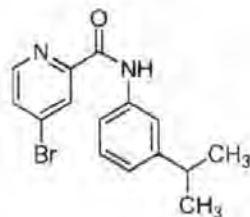
Preparación 35



4-Bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)picolinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 34, se convirtieron ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico y 4-trifluorometilanilina en el compuesto del título.

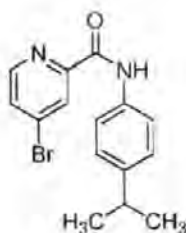
5 Preparación 36



4-Bromo-N-(3-isopropilfenil)picolinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 34, se convirtieron ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico y 3-isopropilanilina en el compuesto del título.

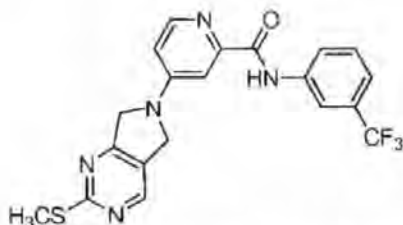
10 Preparación 37



4-Bromo-N-(4-isopropilfenil)picolinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 34, se convirtieron ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico y 4-isopropilanilina en el compuesto del título.

15 Ejemplo 126 (ref.)

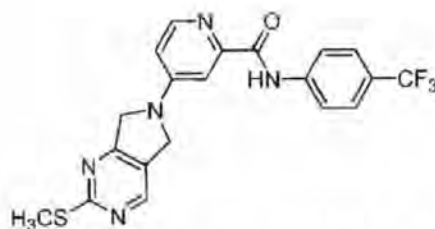


(3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

- 20 A una solución en tolueno (5 ml) de 4-bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida (172 mg, 0,50 mmol) y 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina (84 mg, 0,50 mmol) se le añadió carbonato de cesio (325 mg, 1,00 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y después se añadieron ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (31 mg, 0,05 mmol) y acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 7 horas. La mezcla enfriada se filtró. El sólido se enjuagó dos veces con acetato de etilo y después con cloroformo:metanol (9:1). El filtrado combinado se evaporó *al vacío*. El sólido se trituroó con hexanos:acetato de etilo (1:1), seguido de acetato de etilo: metanol (9:1) y dio el compuesto del título (96 mg). El filtrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (12 g), eluida con hexanos:acetato de etilo (1:1) y dio más cantidad del compuesto del título (25 mg). La cantidad

total del compuesto del título obtenido fue 120 mg (0,28 mmol, rendimiento 56 %).

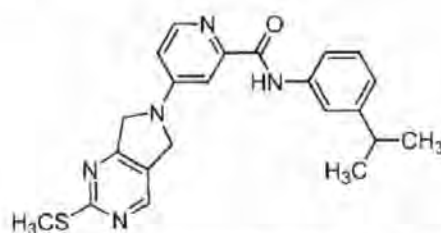
Ejemplo 127 (ref.)



(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

- 5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, se convirtieron 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidina y 4-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)picolinamida en el compuesto del título.

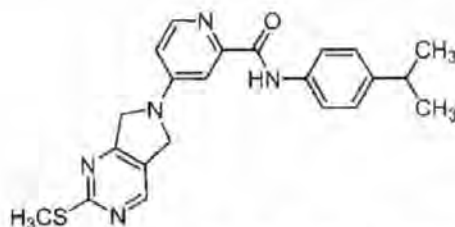
Ejemplo 128 (ref.)



- 10 (3-Isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, se convirtieron 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidina y 4-bromo-N-(3-isopropilfenil)picolinamida en el compuesto del título.

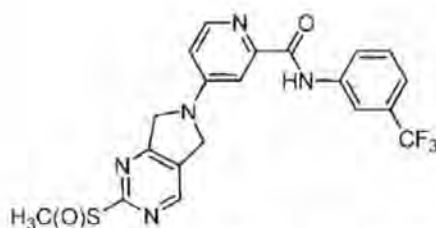
Ejemplo 129 (ref.)



- 15 (4-Isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, se convirtieron 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidina y 4-bromo-N-(4-isopropilfenil)picolinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 130 (ref.)

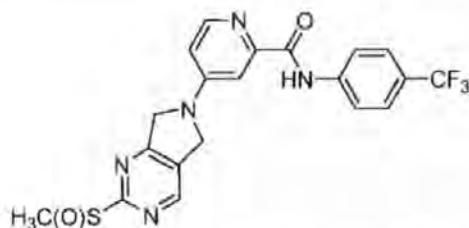


4-(2-(Metilsulfinil)-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida

Una suspensión de (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico (120 mg, 0,28 mmol) y peroxomonosulfato potásico (Oxona®, 184 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se le añadió bisulfito sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado para ajustar el pH a 7. La mezcla se extrajo

con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El sólido resultante se disolvió en diclorometano: metanol (19:1), se filtró y se aplicó a cromatografía sobre gel de sílice (12 g) y se eluyó con diclorometano:metanol (19:1) y dio el compuesto del título (15 mg, 0,032 mmol) y 4-(2-(metilsulfonil)-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)picolinamida (18 mg, 0,040 mmol).

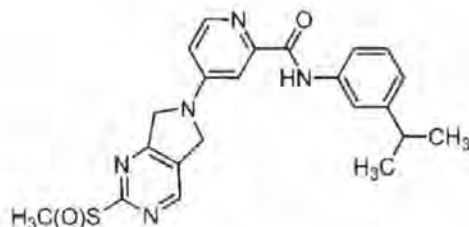
5 **Ejemplo 131 (ref.)**



(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico

10 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 130, se convirtió 4-(2-(metilsulfonil)-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)picolinamida en el compuesto del título.

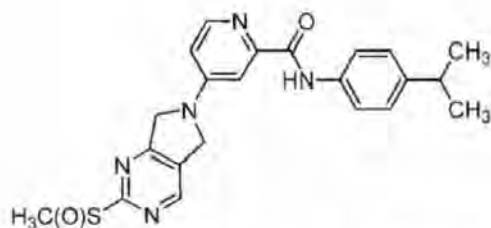
Ejemplo 132 (ref.)



N-(3-Isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfonil)-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)picolinamida

15 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 130, se convirtió (3-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico en el compuesto del título.

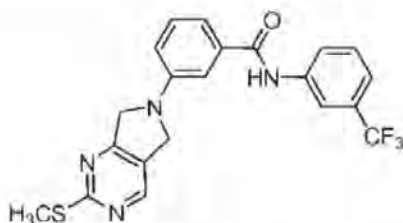
Ejemplo 133



N-(4-Isopropilfenil)-4-(2-(metilsulfonil)-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)picolinamida

20 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 130, se convirtió (4-isopropil-fenil)-amida del ácido 4-(2-metilsulfanil-5,7-dihidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-piridin-2-carboxílico en el compuesto del título.

Ejemplo 134 (ref.)

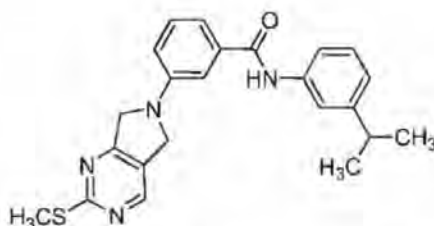


3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, se convirtieron 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-

d]pirimidina y 3-bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

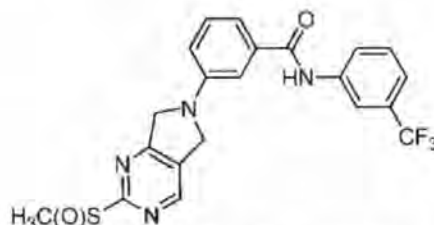
Ejemplo 135



N-(3-Isopropilfenil)-3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]benzamida

- 5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, se convirtieron 2-(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina y 3-bromo-N-(3-isopropilfenil)benzamida en el compuesto del título.

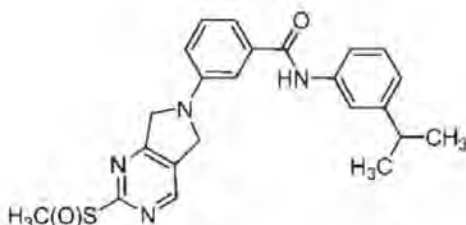
Ejemplo 136 (ref.)



3-(2-(Metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 10 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 130, se convirtió 3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

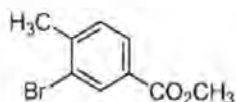
Ejemplo 137 (ref.)



N-(3-Isopropilfenil)-3-(2-(metilsulfinil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)benzamida

- 15 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 130, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]benzamida en el compuesto del título.

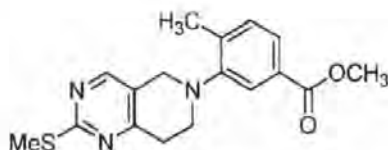
Preparación 38



3-Bromo-4-metilbenzoato de metilo

- 20 Una suspensión de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (2,0 g, 9,30 mmol) en metanol (20 ml) se trató con ácido sulfúrico (0,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja, que era adecuado para su uso sin purificación adicional (2,25 g, cuant.).

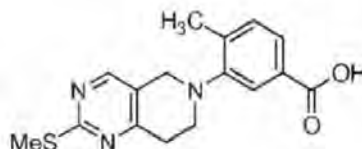
Preparación 39



4-Metil-3-[2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]benzoato de metilo

- Una mezcla de 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (100 mg, 0,552 mmol), 3-bromo-4-metilbenzoato de metilo (126 mg, 0,552 mmol), acetato de paladio (II) (12,4 mg, 0,0552 mmol), rac-BINAP (34,4 mg, 0,0552 mmol) y carbonato de cesio (252 mg, 0,773 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 100 °C durante 18 horas. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y los materiales insolubles se retiraron por filtración (celite). El filtrado se concentró y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 4: 1 de hexanos: EtOAc a 7: 3 de hexanos: EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro que se cristalizó al reposar (143 mg, 79 %).

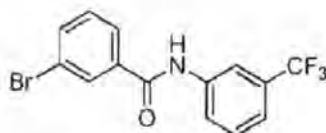
Preparación 40



Ácido 4-metil-3-[2-(metilsulfamil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]benzoico

- Una solución de 4-metil-3-[2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]benzoato de metilo (82 mg, 0,249 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con NaOH 1,0 N (ac.) (0,748 ml, 0,748 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en agua. La mezcla acuosa se lavó con EtOAc y se acidificó a pH ~ 2-3 con HCl 1,0 N (ac.). El precipitado amorfo de color blanco que se formó, se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (67 mg, 87 %).

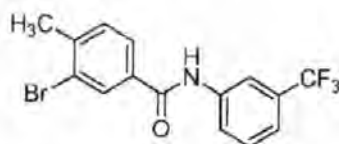
Preparación 41



3-Bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

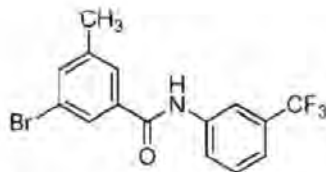
- Una mezcla de ácido 3-bromobenzoico (500 mg, 2,49 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,31 ml, 2,49 mmol) y DIEA (2,06 ml, 12,45 mmol) en DMF (6 ml) se trató con HATU (1,04 g, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con NaCl(ac.) sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La elución a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 4: 1 de hexanos: EtOAc) dio un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar (622 mg, 73 %).

Preparación 42

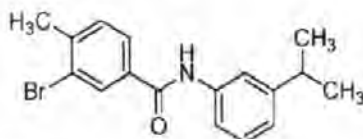


3-Bromo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

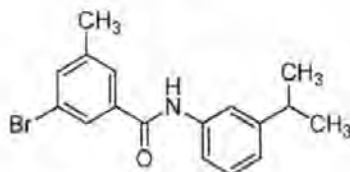
De una manera similar a la descrita en la Preparación 41, se convirtieron ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (400 mg) y 3-(trifluorometil)anilina en el compuesto del título (410 mg, 62 %).

Preparación 43**3-Bromo-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

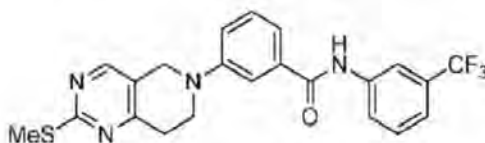
- 5 De una manera similar a la descrita en la Preparación 41, se convirtieron ácido 3-bromo-5-metilbenzoico (400 mg) y 3-(trifluorometil)anilina en el compuesto del título (388 mg, 58 %).

Preparación 44**3-Bromo-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida**

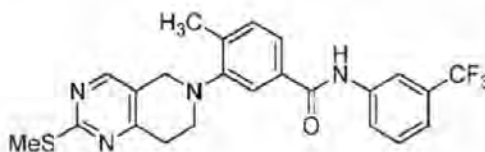
- 10 De una manera similar a la descrita en la Preparación 41, se convirtieron ácido 3-bromo-5-metilbenzoico (400 mg) y 3-isopropilanilina en el compuesto del título (618 mg, 100 %).

Preparación 45**3-Bromo-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida**

- 15 De una manera similar a la descrita en la Preparación 41, se convirtieron ácido 3-bromo-5-metilbenzoico (400 mg) y 3-isopropilanilina en el compuesto del título (615 mg, 99%).

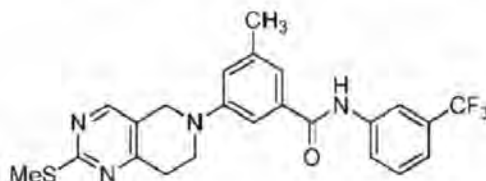
Ejemplo 138**3-[2-(Metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

- 20 Una mezcla de 3-bromo-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (379 mg, 1,10 mmol), 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina (200 mg, 1,10 mmol), RuPhos (15,4 mg, 0,033 mmol), precatalizador de Cl-RuPhos-Pd (24 mg, 0,033 mmol) y t-butoxido sódico (148 mg, 1,54 mmol) en THF anhidro (30 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y los materiales insolubles se retiraron por filtración (celite). El filtrado se concentró y el residuo se eluyó a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, 1: 1 de hexanos: EtOAc) para obtener un sólido cristalino de color
- 25 amarillo (389 mg, 80 %).

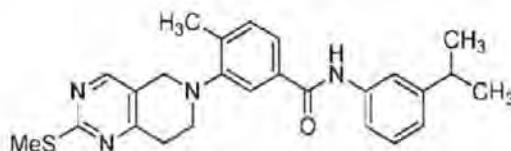
Ejemplo 139

4-Metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

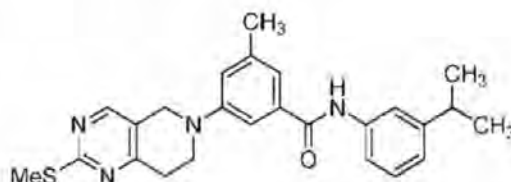
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina y 3-bromo-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 140 (ref.)**3-Metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

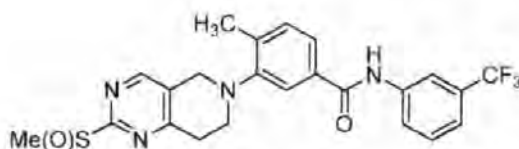
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina y 3-bromo-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 141**N-(3-Isopropilfenil)-4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida**

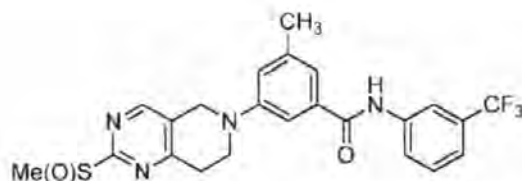
Una mezcla de ácido 4-metil-3-[2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-6-il]benzoico (67 mg, 0,212 mmol), 3-isopropilanilina (0,03 ml, 0,212 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,06 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con HATU (89 mg, 0,233 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl sat. (ac.), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La trituración del residuo con MeOH frío produjo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (50 mg, 55 %).

Ejemplo 142 (ref.)**N-(3-Isopropilfenil)-3-metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida**

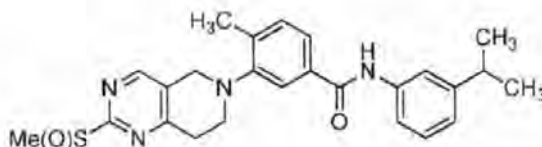
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina y 3-bromo-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 143**4-Metil-3-[2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

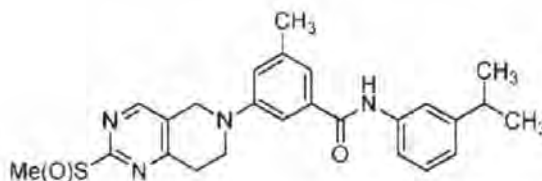
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió 4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 144 (ref.)**3-Metil-5-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida**

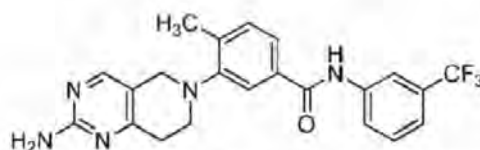
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió 3-metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 145**N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida**

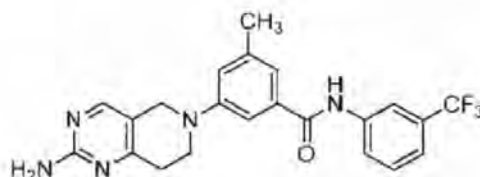
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 146 (ref.)**N-(3-Isopropilfenil)-3-metil-5-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida**

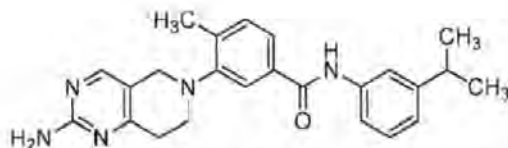
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 147**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

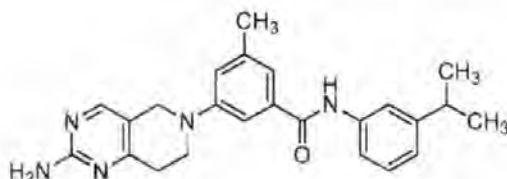
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió 4-metil-3-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 148**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

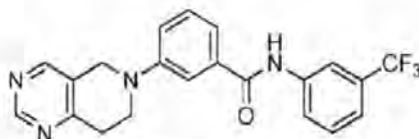
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió 3-metil-5-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 149**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida**

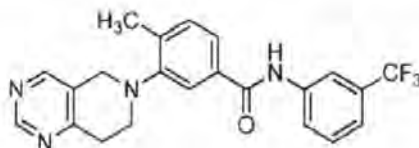
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 150**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida**

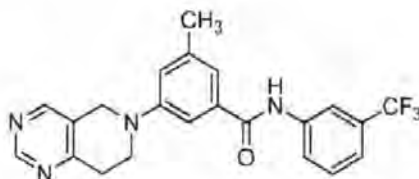
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 151**3-(7,8-Dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

Una suspensión de 3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida 3 (150 mg, 0,337 mmol) en etanol (15 ml) se trató con níquel Raney (~150 mg, suspensión en agua) y la mezcla de reacción se agitó en una 1 atm. de H₂ a 60 °C durante 18 horas. El catalizador se retiró por filtración (celite) y el filtrado se concentró. La elución a través de una columna ultrarrápida (gel de sílice 60, malla 230-400, EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó a un cristal (84 mg, 63 %).

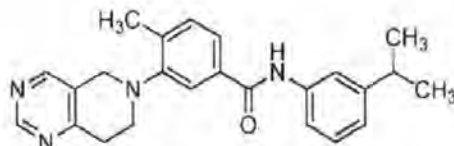
Ejemplo 152**3-(7,8-Dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

De una manera similar al Ejemplo 151, se convirtió 4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título.

Ejemplo 153**3-(7,8-Dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

De una manera similar al Ejemplo 151, se convirtió 3-metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida en el compuesto del título

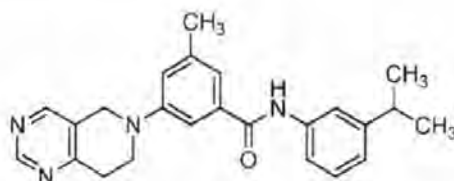
Ejemplo 154



5 3-(7,8-Dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida

De una manera similar al Ejemplo 151, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida en el compuesto del título

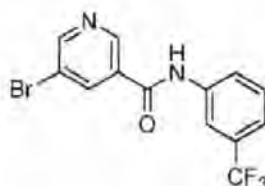
Ejemplo 155



10 3-(7,8-Dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida

De una manera similar al Ejemplo 151, se convirtió N-(3-isopropilfenil)-3-metil-5-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida en el compuesto del título.

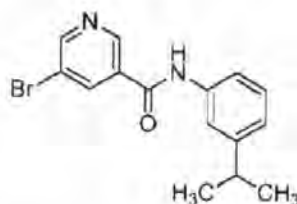
Preparación 46



15 5-Bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 5-bromonicotínico y 3-trifluorometilanilina en el compuesto del título

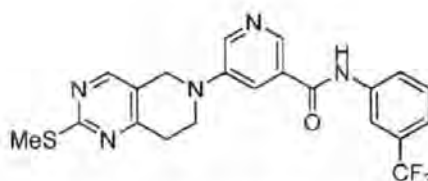
Preparación 47



20 5-Bromo-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida

De una manera similar a la descrita en la Preparación 17, se convirtieron ácido 5-bromonicotínico y 3-isopropilanilina en el compuesto del título

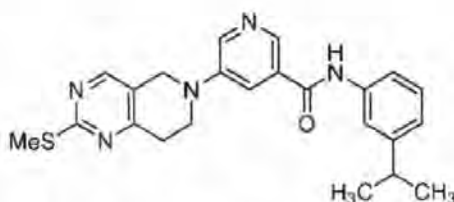
Ejemplo 156 (ref.)



5-(2-Metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-N-(3-trifluorometilfenil)-nicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 5-bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida en el compuesto del título.

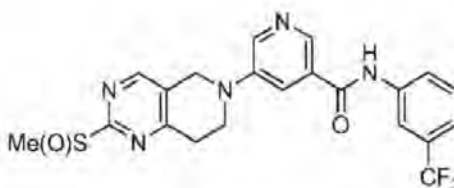
5 Ejemplo 157 (ref.)



N-(3-Isopropil-fenil)-5-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-nicotinamida

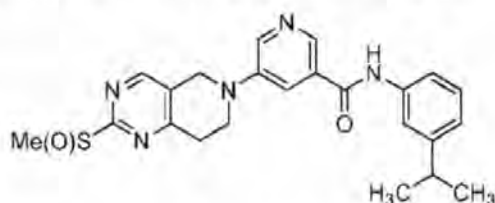
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 138, se convirtieron 2-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]-pirimidina y 5-bromo-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida en el compuesto del título.

10 Ejemplo 158



5-(2-(Metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida

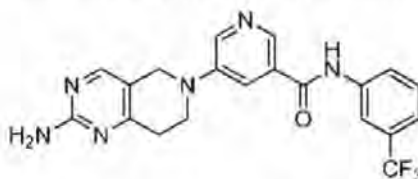
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió 5-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-N-(3-trifluorometil-fenil)-nicotinamida en el compuesto del título.



15

N-(3-Isopropil-fenil)-5-(2-metanosulfinil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-nicotinamida

De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 109, se convirtió N-(3-isopropil-fenil)-5-(2-metilsulfanil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-nicotinamida en el compuesto del título.

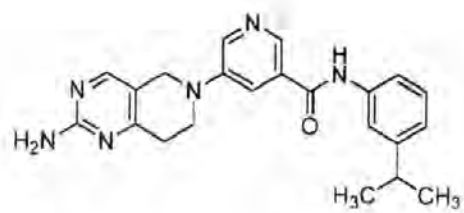


20

5-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinamida

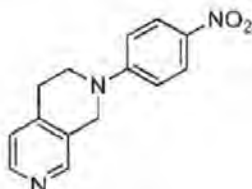
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió 5-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)nicotinamida en el compuesto del título.

Ejemplo 161

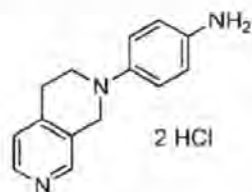


5-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida

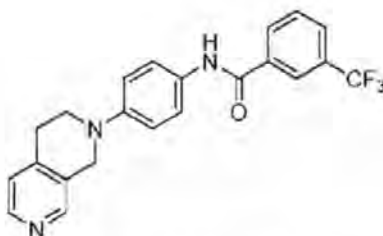
De una manera similar a la descrita para el Ejemplo 82, se convirtió N-(3-isopropil-fenil)-5-(2-metanosulfinil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-nicotinamida en el compuesto del título.

Preparación 48**2-(4-Nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naftiridina**

El hidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naftiridina disponible en el mercado (14,5 g; 0,085 moles), 4-fluoronitrobenceno (18,0 g; 0,13 moles) y carbonato potásico (37,5 g, 0,27 moles) en DMF anhidra (100 ml) se calentaron a 80 °C durante 18 horas, se enfriaron y se repartieron entre acetato de etilo (500 ml) y agua (1 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron *al vacío*. La cromatografía del residuo sobre sílice (250 g) eluyendo con acetato de etilo a 20 % en DCM, después metanol a 7,5 % en acetato de etilo dio el compuesto del título (15 g) en forma de un sólido de color naranja.

Preparación 49**Dihidrocloreto de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)anilina**

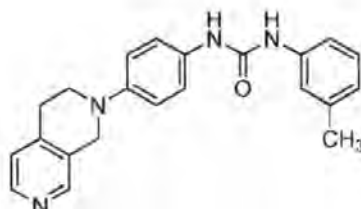
Una solución de 2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naftiridina (11,5 g; 0,045 mol) en IMS (230 ml) se hidrogenó en una atmósfera de globo de hidrógeno en presencia de Pd a 10 %/C (1,2 g). Después de 3,5 horas, los análisis de tlc indicaron que la reacción estaba completa. La atmósfera de hidrógeno se reemplazó por argón y se añadió DCM desgasificado (100 ml) para redissolver el producto precipitado. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó por completo con DCM:IMS desgasificado (1:1; 200 ml). Al filtrado de color amarillo se le añadió rápidamente ácido clorhídrico concentrado (40 ml) con agitación y un precipitado se separó después de unos pocos segundos. Después de 10 minutos, la mezcla se filtró, se lavó con 1:1 de DCM:IMS, después dos veces con éter. El producto de color amarillento se secó *al vacío* a 50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (11 g), p.f. >220 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,82 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 162 (ref.)**N-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(trifluorometil)benzamida**

A una mezcla de dihidrocloreto de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)anilina (75,0 mg, 0,251 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,153 ml, 0,88 mmol) en 3,0 ml de CH₂Cl₂ a ta se le añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (0,041 ml, 0,277 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min a ta. La reacción se evaporó, después se repartió entre EtOAc y una mezcla de H₂O/salmuera, la capa de EtOAc se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃, salmuera, y se secó con Na₂SO₄anhidro. La solución de EtOAc se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc y se evaporó para dar un sólido de color amarillo. El sólido se recristalizó en EtOAc/hexano para dar el

compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (83 mg, 83 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,23 - 8,30 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 5,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H).

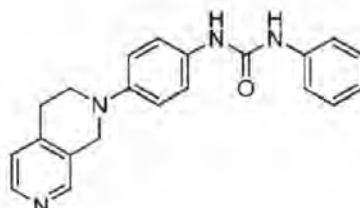
5 Ejemplo 163



1-[4-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(3-metilfenil)urea

10 A una mezcla de dihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)anilina (75,0 mg, 0,251 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,109 ml, 0,63 mmol) en 3,0 ml de CH_2Cl_2 a ta se le añadió isocianato de meta-tolilo (0,047 ml, 0,377 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió con 1,0 ml de MeOH, se agitó durante 15 min y después se evaporó. La muestra se repartió entre EtOAc y una mezcla de H_2O /salmuera, la capa de EtOAc se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar un sólido de color castaño. El sólido se sometió a cromatografía eluyendo con CH_2Cl_2 , EtOAc, después MeOH a 3 %/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79 mg, 88 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

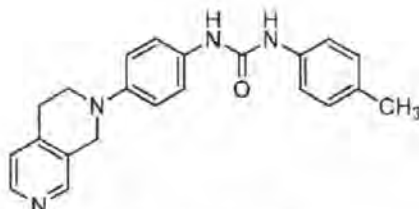
Ejemplo 164 (ref.)



20 1-[4-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-fenilurea

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 163, se hicieron reaccionar dihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)anilina (75,0 mg, 0,251 mmol) e isocianato de fenilo (0,041 ml, 0,377 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (52 mg, 60 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H).

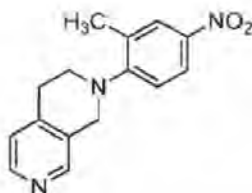
Ejemplo 165 (ref.)



1-[4-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)fenil]-3-(4-metilfenil)urea

30 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 163, se hicieron reaccionar dihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)anilina (75,0 mg, 0,251 mmol) e isocianato de para-tolilo (0,047 ml, 0,377 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 71 %). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,42 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,95 - 7,02 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

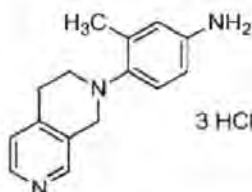
Preparación 50



2-(2-Metil-4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

- 5 Una mezcla de dihidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (456 mg, 2,2 mmol), 2-fluoro-5-nitrotolueno (512 mg, 3,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,4 mmol) en 8,0 ml de DMSO se calentó a 115 °C durante 20 horas. La reacción se añadió a una mezcla de H₂O/salmuera, después se extrajo con EtOAc. La porción de EtOAc se lavó con una mezcla de H₂O/salmuera, una solución acuosa de Na₂CO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar un aceite. Una muestra impura de la reacción anterior (escala de 1,0 mmol) se combinó, y después se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (365 mg, rendimiento combinado del 42 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,40 - 8,43 (m, 2H), 8,05 - 8,11 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

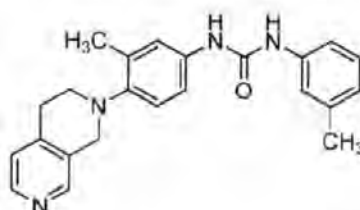
Preparación 51



15 Trihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-metil-anilina

- 20 Una mezcla de 2-(2-metil-4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (23 mg, 0,085 mmol) y óxido de platino (10 mg) en 2 ml de MeOH se hidrogenó usando una atmósfera de 55 psi de hidrógeno. Después de 18 horas, la mezcla se filtró a través de Celite en una solución de MeOH que contenía exceso de HCl acuoso. La solución de MeOH se evaporó, se siguió con MeOH y después EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (27 mg, 93 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,72 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 6,0, 0,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,35 (s, 4H), 2,40 (s, 3H).

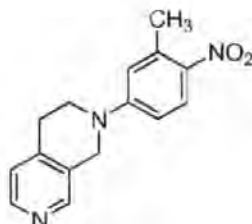
Ejemplo 166



1-[4-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea

- 25 A una mezcla de trihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-metil-anilina (24,7 mg, 0,071 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,043 ml, 0,25 mmol) en 1,0 ml de CH₂Cl₂ a ta se le añadió isocianato de meta-tolilo (0,013 ml, 0,106 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió en una solución de salmuera/Na₂CO₃ acuoso, después se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con una solución de salmuera/Na₂CO₃ acuoso, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar un residuo oleoso. El aceite se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃/EtOAc más MeOH a 0,5 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (26 mg, 97 %). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ: 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 4H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 3,03 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

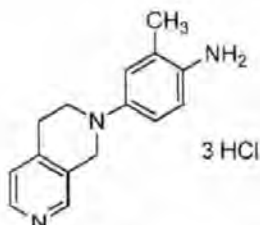
Preparación 52



2-(3-Metil-4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

- Una mezcla de dihidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina disponible en el mercado (207 mg, 1,0 mmol), 5-fluoro-2-nitrotolueno (0,244 ml, 2,0 mmol) y Na_2CO_3 (0,53 g, 5,0 mmol) en 3,0 ml NMP se calentó a 110 °C durante 2,5 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y después se enjuagaron con EtOAc. La porción de EtOAc se lavó con una mezcla de H_2O /salmuera, H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl_3 /EtOAc y el sólido resultante se trituroó con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (123 mg, 45 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H)

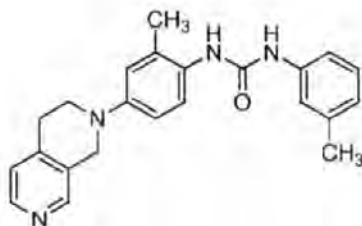
Preparación 53



Trijidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-2-metil-anilina

- De una manera similar a la descrita en la Preparación 163, se hidrogenó 2-(3-metil-4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (114 mg, 0,42 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (148 mg, 100 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,82 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H)

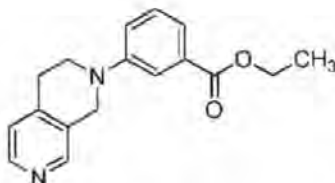
Ejemplo 167



1-[4-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-2-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea

- A una mezcla de trihidrocloruro de 4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-2-metil-anilina (35 mg, 0,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,061 ml, 0,35 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 a ta se le añadió isocianato de meta-tolilo (0,019 ml, 0,15 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 horas. La reacción se interrumpió en una solución de salmuera/ Na_2CO_3 acuoso, después se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con una solución de salmuera/ Na_2CO_3 acuoso, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar un sólido. El sólido se trituroó con EtOAc y después con CHCl_3 a 20 %/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (21 mg, 56 %). RMN ^1H (Acetona- d_6) δ : 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,75 - 6,80 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,55 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,98 (td, J = 5,9, 0,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

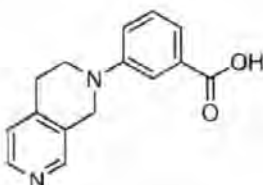
Preparación 54



3-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)benzoato de etilo

Una mezcla de dihidrocloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (41,4 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmol) en 2,0 ml de dioxano se calentó hasta que el material de partida de amina se hubo disuelto. La filtrado de reacción se transfirió a otro vial de reacción y se añadió lo siguiente: una porción de espátula de carbonato de cesio, 3-bromobenzoato de etilo (0,032 ml, 0,20 mmol), acetato de paladio (2,2 mg, 0,01 mmol) más $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ catalítico y RAC-BINAP (6,2 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 17 horas, se filtró y se evaporó para dar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (3,2 mg, 6 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,44 (m, 3H).

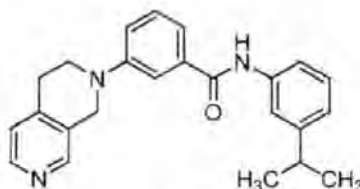
Preparación 55



Ácido 3-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)benzoico

Una mezcla de 3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)benzoato de etilo (51 mg, 0,18 mmol) y 0,5 ml de NaOH 1,0 M en 2,0 ml de dioxano se calentó a 70 °C durante 2,3 horas. El pH de la reacción se ajustó a pH 5 usando ácido acético glacial. La mezcla se evaporó y después se siguió de MeOH para dar una película sólida de color amarillo. Un lote impuro de la reacción anterior se combinó y este material se trituró con EtOAc. El sólido restante se disolvió en MeOH y después se añadió resina básica Bio-rad AG1-X8 (forma de hidróxido). La mezcla se filtró y la resina se enjuagó con MeOH y CH_2Cl_2 . El producto se eluyó de la resina usando ácido fórmico a 10 % en MeOH. El disolvente se evaporó, se siguió de MeOH y EtOAc para dar el compuesto del título (usado según estaba para la siguiente etapa) en forma de un sólido de color amarillo (49 mg). RMN ^1H (CD_3OD) δ : 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 168

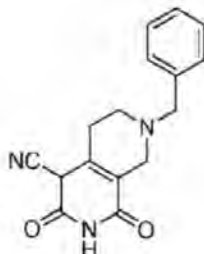


3-(3,4-Dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida

A una mezcla de ácido 3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)benzoico (15,0 mg, 0,059 mmol), trietilamina (0,016 ml, 0,12 mmol) y DMAP catalítico en 1,0 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,046 ml, 0,077 mmol). Después de 8 min a ta, se añadió 3-isopropilanilina (0,015 ml, 0,106 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. Después se añadió más cantidad de 3-isopropilanilina (0,015 ml) y anhídrido propilfosfónico (0,030 ml) y la reacción continuó durante 3 horas más. La reacción se interrumpió en una solución de salmuera/ Na_2CO_3 acuoso diluido, se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H_2O , una solución de salmuera/ Na_2CO_3 acuoso diluido, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente para dar un aceite. El aceite se sometió a cromatografía eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (13 mg, 57 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 8,1, 2,2, 1,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H),

7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,85 - 3,02 (m, 3H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Preparación 56

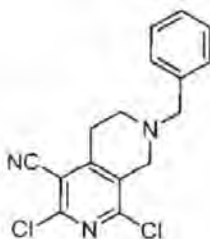


5 7-Bencil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo

En un matraz de 3 bocas y 5 l equipado con un agitador mecánico y un embudo de goteo se puso hidrócloruro de 1-bencil-4-oxo-3-piperidincarboxilato de etilo (199,3 g, 0,67 mol) en diclorometano (1,5 l). A esta suspensión se añadió bicarbonato sódico saturado (1,5 l) durante una hora. Después de disolver el sólido, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (250 ml), se filtró a través de un papel de filtro 1PS y se concentró a presión reducida para dar
10 160,5 g (92 %) de 1-bencil-4-oxo-3-piperidincarboxilato de etilo en forma de un aceite. RMN 60 MHz, (CDCl₃), δ 7,3 (s, 5H), 4,2 (c, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,3-3,6 (m, 6H), 1,3 (t, 3H).

En un matraz de 3 bocas y 5 l equipado con un agitador mecánico y un condensador se puso la base libre anterior (160 g, 0,613 mol) en metanol (1,2 l). La cianoacetamida (51,5 g, 0,613 mol) se añadió, seguido de la adición de una solución de hidróxido potásico en metanol (42,9 g, 0,77 mol de KOH en 800 ml de MeOH). La mezcla resultante se
15 agitó y se calentó a reflujo en un baño de vapor. El producto se empezó a formar en forma de un sólido de color blanco después de unos pocos minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. El sólido de color blanco se recogió y la torta de filtro se lavó con metanol (300 ml). El sólido de color blanco se transfirió en un matraz de 3 bocas y 2 l equipado con un agitador mecánico con la ayuda de agua caliente (2 l a 55 °C). La mezcla resultante se agitó y se acidificó a pH = 6 con ácido acético
20 (aproximadamente 35 ml). Después de 1 h agitando, el sólido de color blanco se recogió, se lavó con agua (500 ml), se presionó bien con una presa de caucho y se secó al aire en una campana protectora durante una noche para dar 147 g (85 %) del compuesto del título. RMN ¹H 60 MHz, (d₆-DMSO caliente), δ 10,3 (s a, 1H), 7,4 (s, 5H), 4,4 (s, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,4 (s a, 3H), 2,7 (m, 2H).

Preparación 57



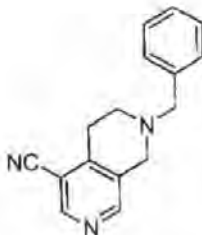
25

7-Bencil-1,3-dicloro-5,6,7,8-tetrahydro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo

Un recipiente de presión de vidrio de 300 ml se cargó con 7-bencil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo (17,56 g, 0,0625 mol) y oxícloruro de fósforo (60 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 180 °C durante 4 h. Este proceso se repitió tres veces más. Todos los materiales en estos procesos se
30 combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1,2 l) y se añadió en un matraz de 3 bocas y 5 l, equipado con un agitador mecánico que contenía hielo (aproximadamente 300 g). La mezcla resultante se basificó a pH = 9-10 añadiendo aproximadamente 650 ml de una solución acuosa a 20 % de hidróxido sódico. Durante esta adición, se añadió más cantidad de hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró para retirar una partícula de tipo gel. La capa
35 orgánica se separó, se lavó con salmuera (250 ml), se filtró a través de un papel de filtro 1PS y se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (400 g) con sulfato sódico anhidro (75 g) compactado en su parte superior con hexano. La columna se eluyó con porciones de 200 ml de acetato de etilo a 15 % en hexano, seguido de acetato de etilo a 35 % en hexano para dar el compuesto del título (70,8 g, 89 %) en forma de un aceite, que se solidificó al reposar. RMN ¹H 60 MHz, (CDCl₃), δ 7,3 (s, 5H), 3,7 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,0 (m, 4H).

40

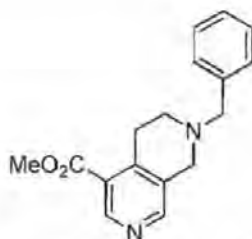
Preparación 58



7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo

- 5 Una mezcla de 7-bencil-1,3-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo (70 g, 0,22 mol) y trietilamina (70 ml) en metanol (1 l) se puso en un frasco de hidrogenación de 2,5 l y se hidrogenó sobre Pd a 10 %/C (15 g) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador. El catalizador sobre el papel de filtro se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (10 g), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite. El aceite se puso en una línea de alto vacío durante una noche para dar el compuesto del título (48,5 g, 88 %). RMN ¹H 60 MHz, (CDCl₃), δ 8,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,3 (s, 5H), 3,7 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,8 (m, 4H).
- 10

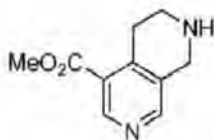
Preparación 59



Éster metílico del ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico

- 15 En un matraz de cobre de 1 l se puso 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]-naftiridin-4-carbonitrilo (44,8 g, 0,18 mol) en etanol (200 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (36 g, 0,9 mol) en agua (200 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol (150 ml) y tolueno (150 ml) y se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió tres veces.
- 20 Finalmente, se añadieron metanol (150 ml) y tolueno (150 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se secó adicionalmente en una línea de alto vacío durante una noche. A residuo se le añadió una solución de ácido sulfúrico a 30 % en metanol (p/p, 800 ml) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar el sólido de color blanco (sal inorgánica). El sólido sobre el papel de filtro se lavó con metanol (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió hielo (300 g) y se basificó con hidróxido de amonio (175 ml, amoniaco a 28-38 %). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se filtraron a través de un papel de filtro 1PS y se concentraron para dar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (500 g) con sulfato sódico anhidro (50 g) compactado en su parte superior con hexano. La columna se eluyó con porciones de 200 ml de acetato de etilo a 25 % en hexano, seguido de acetato de etilo a 50 % en hexano. El eluyente que contenía producto se concentró para dar el compuesto del título (39,1 g, 77 %) en forma de un aceite que se solidificó al reposar. RMN ¹H 60 MHz, (CDCl₃), δ 8,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,3 (s, 5H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,6 (m, 2H).
- 25
- 30

Preparación 60

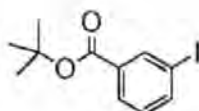


Éster metílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico

- 35 En un matraz de 3 bocas y 2 l equipado con un agitador mecánico y un condensador se puso éster metílico del ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico (11,28 g, 0,04) en metanol (500 ml). A esta solución se le

añadió formiato de amonio (37,8 g, 0,6 mol) y Pd a 10 %/C (11 g, humedad de agua 50 %). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtro de micro fibra de vidrio. El catalizador sobre el papel de filtro se lavó con metanol caliente (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (120 g) con sulfato sódico anhidro (15 g) compactado en su parte superior con hexano. La columna se eluyó con porciones de 100 ml de diclorometano para las fracciones 1-4, 5 % de (amoníaco a 10 % en metanol) en diclorometano para las fracciones 6-9 y 10 % de (amoníaco a 10 % en metanol) en diclorometano para las fracciones 10-18. Todas las fracciones se comprobaron por TLC [10 % de (amoníaco a 10 % en metanol) en diclorometano]. El producto se eluyó en las fracciones 11-16 para dar el compuesto del título (6,1 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H 60 MHz, (CDCl_3), δ 8,8 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,0 (s, 4H), 1,7 (s, 1H).

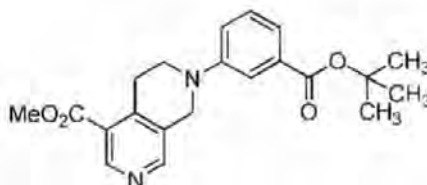
Preparación 61



Éster terc-butílico del ácido 3-yodobenzoico

A una solución de ácido 3-yodobenzoico (50 g, 0,2 mol) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol sólido (32,4 g, 0,2 mol) durante 15 min. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 1 h, después se añadió terc-butil alcohol (29,6 g, 0,4 mol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (30,4 g, 0,2 mol) y se calentó a 40 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con hexano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 ml), salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro (15 g), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (56 g, 92 %) en forma de un aceite. RMN 60 MHz, (CDCl_3), δ 8,3 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 1,6 (s, 9H).

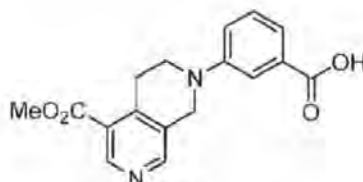
Preparación 62



Éster metílico del ácido 7-(3-terc-butoxicarbonil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico

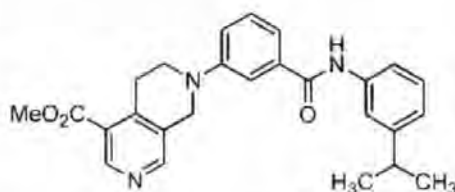
Un recipiente de presión de vidrio de 1 l se cargó con éster metílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico (5,38 g, 0,028 mol) y éster terc-butílico del ácido 3-yodobenzoico (12,8 g, 0,042) en tolueno (300 ml). La solución se agitó y se roció con argón durante 10 min. Se añadieron acetato de paladio (II) (0,38 g, 0,00168 mol, 6 %mol) y carbonato de cesio (18,3 g, 0,056 mol) y se rociaron con argón durante 10 min más. Se añadió ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftaleno (0,96 g, 0,00336, 12 %mol) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. El análisis de HPLC y la TLC (acetato de etilo:hexano; 1:1) mostraron que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y el papel de filtro se lavó con acetato de etilo (250 ml). El filtrado se lavó con agua (250 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se filtraron a través de un papel de filtro 1PS y se concentraron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (125 g) con sulfato sódico anhidro (25 g) compactado en su parte superior con hexano. La columna se eluyó con porciones de 100 ml de acetato de etilo a 10 % en hexano para las fracciones 1-5, acetato de etilo a 25 % en hexano para las fracciones 6-16, acetato de etilo a 35 % en hexano para las fracciones 17-24 y acetato de etilo a 40 % en hexano para las fracciones 25-32. Todas las fracciones se comprobaron por TLC. El producto se eluyó en las fracciones 19-28 para dar el compuesto del título (6,9 g, 67 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H 60 MHz, (CDCl_3), δ 9,0 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (m, 4H), 1,7 (s, 9H).

Preparación 63

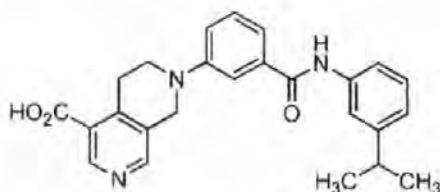


Ácido 3-[5-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]benzoico

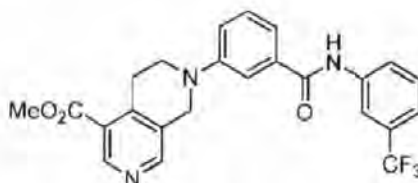
Una mezcla de éster metílico del ácido 7-(3-terc-butoxicarbonil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[2,7]naftiridin-4-carboxílico (6,9 g, 0,0188 mol) y ácido fórmico a 98 % (30 ml) se calentó a 50 °C durante 4 h y a 30 °C durante una noche. El análisis de HPLC mostró que la reacción no estaba completa. Esta se calentó a 50 °C durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se diluyó con diclorometano (200 ml) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla (líquido y sólido) se le añadió bicarbonato sódico saturado hasta que se obtuvo un pH = 5-6 a 0 °C. El sólido se recogió, se lavó con agua (50 ml), diclorometano (50 ml) y se secó al aire. El sólido se trituró con acetona (50 ml) durante 30 min. El sólido de color amarillo-verde se recogió y se secó en una pistola de secado con acetona a reflujo durante una noche para dar el compuesto del título (3,86 g, 66 %). RMN ¹H 300 MHz (d₆-DMSO), δ 13 (s a, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 4,5 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (t, 2H).

Ejemplo 169**7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo**

A una mezcla de ácido 3-[5-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]benzoico (63 mg, 0,20 mmol), trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmol) y DMAP catalítico en 2,0 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,143 ml, 0,24 mmol). Después de 10 min a ta, se añadió 3-isopropilanilina (0,042 ml, 0,30 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se interrumpió en una solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, una solución acuosa diluida de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. Este material se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (59 mg, 68 %). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ: 9,39 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 3,37 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,91 (sept., J = 6,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 170**Ácido 7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico**

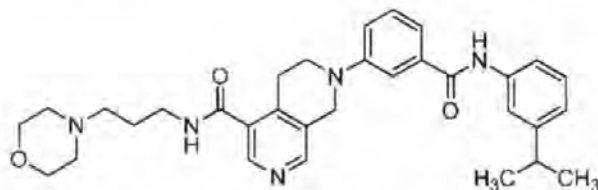
Una mezcla de 7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo (298 mg, 0,694 mmol) y NaOH 1,0 M (3,5 ml, 3,5 mmol) en 8,0 ml de dioxano se agitó rápidamente a ta durante 1,8 horas. El pH de la mezcla se ajustó a pH 4 usando HCl acuoso a 10 %, y después se añadió agua para formar un precipitado de color amarillo. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O, después EtOAc a 30 %/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (232 mg, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆ más D₂O δ: 10,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 3,27 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,79 - 2,94 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 171**7-(3-((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo**

A una mezcla de ácido 3-[5-(metoxycarbonil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]benzoico (63 mg, 0,20 mmol),

trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) y DMAP catalítico en 3,0 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,143 ml, 0,24 mmol). Después de 5 min a ta, se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,037 ml, 0,30 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H_2O , una solución acuosa diluida de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente. Este material se sometió a cromatografía eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 55 %). RMN ^1H (Acetona- d_6) δ : 9,75 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 3H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 - 3,73 (m, 2H), 3,37 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

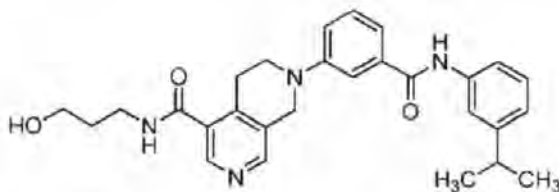
Ejemplo 172



7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxamida

A una mezcla de ácido 7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (25 mg, 0,06 mmol), trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol) y DMAP catalítico en 1,1 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,043 ml, 0,072 mmol). Después de 5 min a ta, se añadió 3-morfolinopropilamina (0,011 ml, 0,072 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y una solución de salmuera/ NaHCO_3 acuoso, la capa de EtOAc se lavó con una solución de salmuera/ NaHCO_3 acuoso, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente. Este material se sometió a cromatografía eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 54 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,54 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,52 - 3,63 (m, 8H), 3,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 - 2,98 (m, 1H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

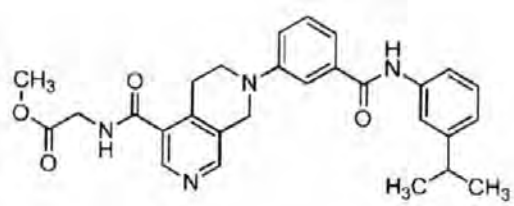
Ejemplo 173



N-(3-Hidroxipropil)-7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxamida

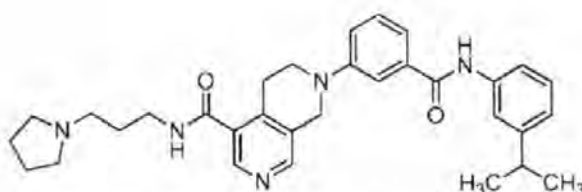
A una mezcla de ácido 7-(3-((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (47 mg, 0,113 mmol), trietilamina (0,047 ml, 0,34 mmol) y DMAP catalítico en 3,0 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,081 ml, 0,136 mmol). Después de 5 min a ta, se añadió 3-amino-1-propanol (0,011 ml, 0,147 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H_2O , una solución acuosa de NaHCO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó rotatoriamente. Este material se sometió a cromatografía eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ más MeOH a 10 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (20 mg, 37 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,46 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,19 - 7,39 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 4H), 3,17 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 174

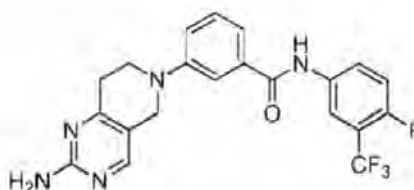


((7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-il)carbonil)amino)acetato de metilo

A una mezcla de ácido 7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (40 mg, 0,096 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,067 ml, 0,39 mmol), y DMAP catalítico en 2,5 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,069 ml, 0,116 mmol). Después de 6 min a ta, se añadió hidrocloreto de éster metílico de glicina (18,1 mg, 0,144 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, una solución acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. Este material se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃/EtOAc más MeOH a 10 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (30 mg, 64%). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 - 3,61 (m, 2H), 3,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,85 - 2,99 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

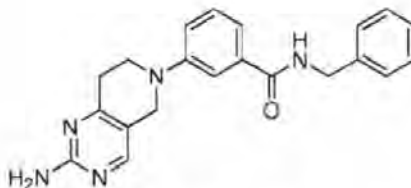
Ejemplo 175**7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxamida**

A una mezcla de ácido 7-(3-(((3-isopropilfenil)amino)carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (40 mg, 0,096 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,29 mmol), y DMAP catalítico en 2,5 ml de 1,2-dicloroetano a ta se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,069 ml, 0,116 mmol). Después de 6 min a ta, se añadió 1-(3-aminopropil)pirrolidina (16,0 mg, 0,125 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, la capa de EtOAc se lavó con H₂O, una solución acuosa de Na₂CO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó rotatoriamente. La muestra se trituró con EtOAc y el filtrado se sometió a cromatografía eluyendo con CHCl₃/MeOH más trietilamina para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (27 mg, 53 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (s, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 - 3,61 (m, 4H), 3,22 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,77 - 2,97 (m, 7H), 1,82 - 1,99 (m, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 176**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida**

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (54 mg, 0,20 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (36 mg, 0,22 mmol) en 3,0 ml de DMSO se agitó a ta durante 5 minutos, y después se calentó a 60 °C durante 25 minutos. Después se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0,051 ml, 0,40 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 46 horas. A continuación, se añadieron 2 gotas pequeñas más de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina y la reacción se calentó a 160 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a una solución de 35 ml H₂O más 5 ml de salmuera y el precipitado resultante se filtró y se enjuagó con H₂O y hexano/EtOAc. El precipitado se sometió a cromatografía usando CHCl₃/MeOH y el sólido resultante se sometió de nuevo a cromatografía usando EtOAc/MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8 mg, 9 %). RMN ¹H (Acetona-d₆) δ: 9,77 (s a, 1H), 8,31 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 7,62 - 7,64 (m, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 5,79 (s a, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,80 - 2,86 (m, 2H).

Ejemplo 177

**3-(2-Amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-bencilbenzamida**

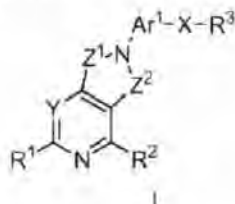
- 5 A una mezcla de ácido 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzoico (54 mg, 0,20 mmol), trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) y DMAP catalítica en 4,5 ml de CH_2Cl_2 a t_a se le añadió una solución de anhídrido propilfosfónico (50 %p en EtOAc, 0,131 ml, 0,22 mmol). Después de 5 min a t_a , se añadió bencilamina (0,023 ml, 0,21 mmol) y la reacción se agitó a t_a durante 23 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de Na_2CO_3 , la capa de EtOAc se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 , H_2O , salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar un sólido. El sólido se sometió a cromatografía eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ más
- 10 MeOH a 5 % y después se trituró con acetona/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (20 mg, 28 %). RMN ^1H (Acetona- d_6) δ : 8,39 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 5H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H).

- La presente invención no debe limitar su alcance a las realizaciones ilustradas, que están destinadas únicamente a ser ilustraciones de aspectos individuales de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención
- 15 además de las descritas en la presente memoria se harán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior.

También, los compuestos de la presente invención pueden ensayarse mediante los diversos ensayos in vitro e in vivo desvelados en tales referencias para demostrar las utilidades reivindicadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general I:



en donde

5 X es $-C(O)NR^{19}$;

R^2 es hidrógeno;

cada R^{20} es independientemente H o alquilo;

Z^1 es $(CR^4R^5)_n$;

Z^2 es $(CR^6R^7)_m$;

10 Y es N;

n es 2;

m es 1;

cada R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es independientemente hidrógeno; y uno de los siguientes:

15 (i) R^1 es NH_2 ; Ar^1 es fenilo; R^{19} es H; y R^3 es fenilo, que está opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada y -O-heterocíclico, o R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y cicloalquilo; o

(ii) R^1 es NH_2 ; Ar^1 es fenilo; R^{19} es alquilo; y R^3 es alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, mezclas racémicas y enantiómeros de dicho compuesto.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

20 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-fenilbenzamida (Ej. 1);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida (Ej. 2);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metilfenil)benzamida (Ej. 3);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-terc-butilfenil)benzamida (Ej. 4);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 5);

25 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-metilfenil)benzamida (Ej. 6);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-metoxifenil)benzamida (Ej. 7);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-etilfenil)benzamida (Ej. 8);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-etilfenil)benzamida (Ej. 9);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-propilfenil)benzamida (Ej. 10);

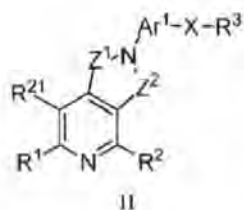
30 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}benzamida (Ej. 11);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-isopropilfenil)benzamida (Ej. 12);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(4-terc-butilciclohexil)benzamida (Ej. 17);

3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(ciclohexilmetil)benzamida (Ej. 18);

- 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(SH)-il)-N-(3,3-dimetilbutil)benzamida (Ej. 20);
- 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 147);
- 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 148);
- 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida (Ej. 149);
- 5 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(SH)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida (Ej. 150);
- 5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinamida (Ej. 160);
- 5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida (Ej. 161);
- 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 176); y
- 10 3-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-bencilbenzamida (Ej. 177); o una sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica y enantiómero del mismo.
3. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- 3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 134);
- N-(3-isopropilfenil)-3-[2-(metiltio)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il]benzamida (Ej. 135);
- 3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 138);
- 15 4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 139);
- N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-[2-(metiltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il]benzamida (Ej. 141);
- 4-metil-3-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (Ej. 143);
- N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(2-(metilsulfinil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)benzamida (Ej. 145);
- 3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 151);
- 20 3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-4-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 152);
- 3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-5-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida (Ej. 153);
- 3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-4-metilbenzamida (Ej. 154); y
- 3-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)-5-metilbenzamida (Ej. 155);
- o una sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica y enantiómero del mismo.
- 25 4. Un compuesto seleccionado entre grupo que consiste en:
- 3-(2-amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-isopropil-fenil)-benzamida (Ej. 106); y
- 3-(2-amino-5,7-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (Ej. 107);
- 5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]nicotinamida (Ej. 160);
- 5-(2-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-N-(3-isopropilfenil)nicotinamida (Ej. 161);
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica y enantiómero del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 o una sal, mezcla racémica y enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de fórmula II



en donde:

R¹ es H o NH₂;

R² es H o NH₂;

5 R³ es fenilo que está opcionalmente sustituido;

Z¹ es (CR⁴R⁵)_n;

Z² es (CR⁶R⁷)_m;

n es 2;

m es 1;

10 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H;

X es -C(O)NR¹⁹- en donde R¹⁹ es H;

R³ es fenilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo y haloalquilo;

Ar¹ es fenilo sin sustituir;

15 R²¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, -C(=O)OR y -C(=O)N(R²⁰)(CR⁸R⁹)_pR¹⁰;

R es H o alquilo;

cada R⁸ y R⁹ son independientemente H;

R²⁰ es H;

p es 1, 2 o 3; y

20 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxil, heterociclilo y -C(=O)OR; o una sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica y enantiómero del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:

1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea (Ej. 166);

1-[4-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-2-metilfenil]-3-(3-metilfenil)urea (Ej. 167);

25 3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-N-(3-isopropilfenil)benzamida (Ej. 168);

7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo (Ej. 169);

ácido 7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxílico (Ej. 170);

7-(3-([(3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de metilo (Ej. 171);

30 7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxamida (Ej. 172);

N-(3-hidroxipropil)-7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxamida (Ej. 173);

(([7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-il]carbonil)amino)acetato de metilo (Ej. 174); y

35 7-(3-([(3-isopropilfenil)amino]carbonil)fenil)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-

carboxamida (Ej. 175);

o una sal farmacéuticamente aceptable, mezcla racémica y enantiómero del mismo.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las reivindicaciones 6 o 7 o una sal, mezcla racémica y enantiómero de los mismos farmacéuticamente aceptable, y al menos un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Un compuesto de las reivindicaciones 1-4 o 6-7, o una sal, mezcla racémica y enantiómero de los mismos, farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la transducción de señal de tirosina quinasa no regulada en un sujeto, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales y enfermedades metabólicas.
- 15 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que el trastorno proliferativo de vasos sanguíneos se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, pterigio, artritis y restenosis.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad es una enfermedad oftálmica seleccionada del grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía del prematuro.