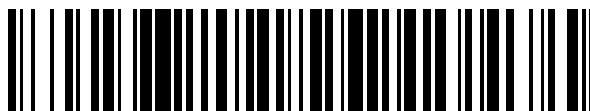


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 163**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2014 PCT/EP2014/062563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198960**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014 E 14730889 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 3008063**

54 Título: **Derivados de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, síntesis y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**14.06.2013 EP 13382225**

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

**01.08.2017**

73 Titular/es:

**INSTITUT QUÍMIC DE SARRIÀ CETS FUNDACIÓ PRIVADA (25.0%)  
Via Augusta 390  
08017 Barcelona, ES;  
HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (25.0%);  
FUNDACIÓ CLINIC PER A LA RECERCA BIOMÈDICA (FCRB) (25.0%) y  
INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**BORRELL BILBAO, JOSÉ IGNACIO;  
TEIXIDO CLOSA, JORDI;  
PUIG DE LA BELLACASA CAZORLA, RAIMON;  
COLOMER PUJOL, DOLORS;  
ROUE, GAEL y  
PÉREZ-GALÁN, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 628 163 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 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, síntesis y usos de los mismos

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención de los linfomas no-Hodgkin.

10

**Antecedentes de la invención**

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas del sistema linfoide. Representan la contraparte maligna de diferentes etapas de la diferenciación de los linfocitos B. De forma similar a otros tipos de cáncer, son el resultado de una acumulación de múltiples etapas de aberraciones genéticas que inducen una ventaja de crecimiento selectivo del clon maligno [Nogai H, Dorken B, Lenz G. *Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol.* 2011; 29(14), 1803-1811]. La Organización Mundial de la Salud clasifica los LNH en tres grandes grupos: a) neoplasias de células B maduras, b) neoplasias de linfocitos T maduros y linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer cell*) y c) trastornos linfoproliferativos asociados a la inmunodeficiencia. Entre las neoplasias de células B maduras, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma de células del manto, el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes representan las cuatro más relevantes.

15

20

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es uno de los tumores más frecuentes en los países occidentales. La LLC representa el 35 % de todas las leucemias con una incidencia de 3-7 por cada 100.000 habitantes y alcanza a 12-15/100.000 en personas mayores de 60 años. La enfermedad es clínicamente heterogénea; algunos pacientes tienen una evolución clínica larga con una enfermedad estable, mientras que otros siguen un curso progresivo con una mediana de supervivencia de 5-8 años. Esta heterogeneidad se debe a la existencia de dos grupos moleculares principales, que se caracterizan respectivamente por la presencia o ausencia de mutaciones somáticas en los genes de inmunoglobulinas. Se han identificado diferentes alteraciones genéticas asociadas a determinadas presentaciones y evolución clínicas. También existen indicios de predisposición genética, pero las alteraciones genéticas iniciadoras son en gran parte desconocidas en casos tanto esporádicos como heredados, y la base genética somática de la LLC sigue siendo en gran medida desconocida [Zenz T, Mertens D, Kuppers R, et al. *From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat. Rev. Cancer* 2010; 10(1), 37-50]. Los tratamientos actuales para la enfermedad incluyen la quimioterapia, tal como el tratamiento con agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida, bendamustina), análogos de purinas (fludarabina) y agentes inmunoterápicos (rituximab y alemtuzumab) o la combinación de inmuno y quimioterapia (el criterio de referencia para el tratamiento de la LLC hoy en día es fludarabina, ciclofosfamida y rituximab). Sin embargo, ninguno de estos tratamientos es curativo.

25

30

35

El linfoma de células del manto (LCM) representa del 5 % al 10 % de todos los casos de linfoma en adultos. La incidencia global de LCM por 100.000 habitantes es de 0,55, aumentando con la edad: 0,07 en pacientes <50 años, 2,97 en pacientes de entre 70 y 79 años de edad, y 2,78 en aquellos de > o = 80 años de edad. La LCM es una neoplasia de células B que se caracteriza genéticamente por la translocación t(11;14)(q13;q32) y la sobreexpresión de sus genes diana ciclina D1. Este tumor es considerado una de las neoplasias linfoides más agresivas y la mayoría de los pacientes siguen una evolución rápida relativa con respuestas limitadas a las estrategias terapéuticas actuales [Jares P, Colomer D, Campo E. *Molecular pathogenesis of mantell cell lymphoma. J. Clin. Invest.* 2012, 1;122(10), 3416-23]. Las estrategias terapéuticas actuales para el tratamiento de la LCM se basan en el uso de quimioterapia de combinación con rituximab o, más recientemente, con el uso de bendamustina más rituximab. En los últimos seis años, se han aprobado dos nuevos fármacos para casos de LCM recidivante o resistente: el inhibidor del proteosoma bortezomib (aprobado por la FDA de los EE.UU.) y el inhibidor de mTOR temsirolimus (aprobado por la Agencia Europea del Medicamento). Los pacientes que padecen LCM sufren de frecuentes recidivas y desarrollan progresivamente resistencia al tratamiento, enfatizando la necesidad de nuevos enfoques. Actualmente, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único régimen curativo, pero no es factible en la franja de edad más común de pacientes afectados por este linfoma.

40

45

50

El linfoma folicular (LF) es el LNH de grado bajo más frecuente y representa aproximadamente el 20 % de todos los linfomas malignos con aproximadamente de 3 a 5 por cada 100.000 habitantes y aumenta con la edad, siendo la mediana de edad en el diagnóstico los 60 años. El curso clínico del LF puede ser muy variable, con tasas de supervivencia global que van desde solo unos pocos años a más de 20. El LF se deriva de una célula germinal central B y se caracteriza por la presencia de una translocación t(14;18)(q32;q21) que yuxtapone el gen BCL2 y el locus de IGH, que conduce a la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2 [Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. *Pathogenesis of follicular lymphoma. J. Clin. Invest.* 2012, 122(10), 3424-3431]. La mayoría de los pacientes con LF muestran respuestas completas o parciales al tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, las recaídas son seguras en la mayoría de los casos haciendo incurable esta enfermedad.

55

60

65

El linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (LDCBG) constituye el 30 %-58 % de la serie de linfomas no-

Hodgkin, siendo el linfoma más frecuente. La incidencia bruta en la Unión Europea es de 3-4/100.000 habitantes por año y aumenta con la edad de 0,3/100.000/año (35-39 años) a 26,6/100.000/año (80-84 años) [H. Tilly, M. Dreyling (En nombre del Grupo de Trabajo sobre Directrices Clínicas de la ESMO). *Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol.* 2010; 21(Supl. 5): V172-V174].

Las estrategias de tratamiento de LF y LDCBG deben estratificarse según la edad y el índice internacional de pronóstico del linfoma folicular (IIFLF) o el índice internacional de pronóstico (IPI) que permite la viabilidad de enfoques intensificados por la dosis, basados en el informe acerca de la salud del paciente. La mayoría de los tratamientos se basan en el uso de quimioterapia de combinación (principalmente ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)) combinadas con rituximab. Últimamente, la terapia de mantenimiento con rituximab parece retrasar las recaídas comunes que se observan en estos linfomas.

La bibliografía ha notificado que las tirosina cinasas más aguas arriba LYN, SYK (tirosina cinasa esplénica) y BTK (tirosina cinasa de Bruton) en la vía del receptor de células B (BCR) están implicadas en los LNH, en particular, en neoplasias de células B maduras.

El dasatinib es un inhibidor multikinasa oral que se dirige a las cinasas SRC y ABL y que está aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. También se ha demostrado que el dasatinib inhibe LYN y BTK a concentraciones nanomolares bajas. In vitro, el dasatinib induce grados variables de apoptosis en células de LLC [McCaig AM, Cosimo E, Leach MT, Michie AM. *Dasatinib inhibits B cell receptor signalling in chronic lymphocytic leukaemia but novel combination approaches are required to overcome additional pro-survival microenvironmental signals. Br. J. Haematol.* 2011, 153(2), 199-211, y López-Guerra M, Xargay-Torrent S, Pérez-Galán P, Saborit-Villarroya I, Rosich L, Villamor N, Aymerich M, Roué G, Campo E, Montserrat E, Colomer D. *Sorafenib targets BCR kinases and blocks migratory and microenvironmental survival signals in CLL cells. Leukemia.* 2012, 26(6), 1429-1432]. El dasatinib como agente individual tiene actividad sobre la LLC recidivante y resistente. (Amrien et al, Amrein PC, Attar CE, Takvorian T, et al. *Phase II study of dasatinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res* 2011; 17:2977-86; Al-Ameri AM, Badoux X, Ferrajoli A, et al *Phase II study of dasatinib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. Blood* 2010; 116:4488). El dasatinib se ha evaluado en casos de LLC en combinación con otros fármacos, incluyendo rituximab, lenalidomida y bendamustina. En resumen, parece que el dasatinib es eficaz para el tratamiento de la LLC, en particular en la reducción de las masas tumorales nodulares, pero parece tener una eficacia débil sobre linfocitos periféricos (Robak T, Robak E. *Tyrosine kinase inhibitors as potential drugs for B-cell lymphoid malignancies and autoimmune disorders. Expert Opin Investig Drugs* Julio de 2012; 21(7):921-47).

En el primer ensayo clínico de un inhibidor de SYK en un linfoma no-Hodgkin se usó fostamatinib en un estudio en fase 1/2 en pacientes con linfoma no Hodgkin y LLC recidivantes/resistentes [Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. *Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Blood* 2010; 115(13):2578-2585]. La toxicidad limitante de la dosis fue una combinación de diarrea, neutropenia y trombocitopenia. En la parte de la fase 2 del ensayo, los efectos adversos más frecuentes fueron citopenias reversibles, fatiga, diarrea e hipertensión. De los 11 pacientes con LLC, 6 (55 %) consiguieron una respuesta parcial (RP). La tasa de respuesta en la LLC fue la más alta, por delante del LDCBG (22 %), el LCM (11 %), y el LF (10 %). Además, el análisis del material de pacientes con LLC descritos en este estudio en fase 1/2 se usó para evaluar los efectos del fostamatinib sobre las células de LLC *in vivo* después de un ciclo de tratamiento. Este análisis demostró que el fostamatinib inhibe la señalización del BCR, la activación celular y la proliferación tumoral *in vivo*, en pacientes con leucemia linfocítica crónica recidivante y resistente (S E M Herman et al *Leukemia* epub 1 de marzo 2013).

Se encuentran en desarrollo inhibidores de SYK más nuevos, más potentes y más específicos [Hoellenriegel J, Coffey GP, Sinha U, et al. *Selective, novel spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitors suppress chronic lymphocytic leukemia B-cell activation and migration. Leukemia* 2012, 26(7):1576-1583].

El ibrutinib es un inhibidor de BTK, cuyo estudio de aumento de la dosis de fase 1 inicial notificó respuestas en un 60 % de pacientes con diversos tumores malignos de células B. En los 14 pacientes con LLC, la respuesta global (RG) fue del 79 %, incluyendo 2 respuestas completas (RC). [Advani RH, Sharman JP, Smith SM, et al. *The BTK inhibitor PCI-32765 is highly active and well tolerated in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: final results from a Phase I study. Ann. Oncol.* 2011. Resumen 153]. Un estudio en fase 1b/2 del ibrutinib en LLC admitió 2 cohortes: pacientes sin tratamiento previo > 65 años de edad y pacientes en recaída/resistentes. En esta última cohorte, las mejores respuestas fueron RP en el 66 % y respuestas completas en 1 de los 61 pacientes estudiados, sin diferencia entre los niveles de dosis [O'Brien S, Burger JA, Blum KA, et al. *The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 induces durable responses in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): follow-up of a Phase Ib/II study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011, 118(21), 983]. El ibrutinib se toleró bien y los efectos secundarios más comunes fueron diarrea, náuseas, fatiga, equimosis, infecciones del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, artralgia, edema periférico y pirexia. El seguimiento de este estudio de 2012 confirmó adicionalmente que el ibrutinib era activo en el tratamiento de pacientes no tratados previamente (respuesta global (RG) del 71 %, con respuesta completa (RC) del 10 % y una

respuesta parcial (RP) del 61 %), pacientes en recaída/resistentes (RG del 67 % con una RC del 3 %, RP del 64 %) y pacientes con alto riesgo (RG del 50 %, con una RC del 0 %, RP del 50 %), con una supervivencia global (SG) estimada de 22 meses en el 96 % de los pacientes no tratados previamente y el 76 % de los pacientes en recaída/resistentes y de alto riesgo (Byrd J, *Blood* 2012 120:21 Resumen 189).

5 En un ensayo clínico de fase 1 en linfoma folicular recidivante, el ibrutinib se toleró bien y mostró actividad significativa, mostrando una RG del 54,5 % (RC del 27 % y RP del 27 %) y una duración de respuesta que alcanzó los 12,3 meses (Fowler NH, *Blood* 2012 120:21 Resumen 156). En un estudio de fase 2 en LDCBG recidivante/resistente, el ibrutinib se toleró bien, con una RG del 21,7 % (RC del 5 % y RP del 16,7 %) (WH Wilson, *Blood* 2012 120:21 Resumen 686). Por último, se han obtenido resultados impresionantes en un estudio de fase 2 multicéntrico del ibrutinib, en LCM recidivante/resistente con una RG del 66,1 % (RC del 19,3 % y RP del 46,8 %) (Wang, M, *Blood* 2012 120:21 Resumen 904).

15 Se proporciona un artículo de revisión acerca de inhibidores de BTK por Yan, L, *J Med Chem* 2012, 55, 4539-45550.

A partir del análisis anterior se hace evidente que todavía existe una necesidad no satisfecha de agentes clínicamente eficaces para el tratamiento de neoplasias de células B maduras, más en particular para el tratamiento de la LLC, LCM, LF y LDCBG y que la inhibición de una o más de las cinasas LYN, SYK, y BTK con inhibidores de molécula pequeña parece ser una estrategia prometedora en el tratamiento de estas neoplasias de células B maduras (LLC, LCM, LF y LDCBG).

25 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que derivados de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona de fórmula (I) son capaces de inhibir una o más de las cinasas relacionadas con el BCR (LYN, SYK y/o BTK), deteniendo el crecimiento de líneas celulares de LNH. Además, estos compuestos muestran valores bajos de toxicidad *in vitro*. Este descubrimiento hace de estos compuestos candidatos prometedores para el tratamiento de linfomas no-Hodgkin, en particular para el tratamiento de neoplasias de células B maduras, más en particular para el tratamiento de la LLC, LCM, LF y LDCBG. Los inventores también han descubierto un proceso para la obtención de estos derivados de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona.

### 30 Descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra el efecto inhibitor del crecimiento de la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona testado evaluado mediante el ensayo MTT a 24 h y 48 h para líneas celulares de LCM, LLC, LF y LDCBG. Se muestran las dosis de GI<sub>50</sub> para cada línea celular.

40 La Figura 2 muestra la relación dosis-efecto de la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona en el estado de fosforilación de las cinasas relacionadas con el receptor de células B (BCR), Syk y Lyn, en UPN-1 (una línea celular de LCM), JVM-13 (una línea celular de LLC), DoHH-2 (una línea celular de LF) y SUDHL-16 (una línea celular de LDCBG) después de 6 h de tratamiento.

45 La Figura 3 muestra el efecto de una dosis única (5 μM) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8H)-ona sobre el estado de fosforilación de la cinasa relacionada con el BCR, Btk, en UPN-1 (una línea celular de LCM), JVM-13 (una línea celular de LLC), DoHH-2 (una línea celular de LF) y SUDHL-16 (una línea celular de LDCBG) después de 6 h de tratamiento. Los valores *r* indican la intensidad de fluorescencia media relativa entre la señal de Btk-PE y el control isotópico, como se evaluó por análisis de citometría de flujo tanto de las células sin tratar (líneas negras) como de las células tratadas (líneas grises). Se usaron células de control sin tratar como calibradores (*r* = 1).

### 50 Descripción de la invención

#### Definiciones

55 El término "alquilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, designa una cadena de hidrocarburo monovalente saturada lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a tres átomos de carbono. Son ejemplos de alquilo metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neopentilo y similares.

60 El término "alquilenos" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, designa una cadena de hidrocarburo divalente saturada lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono, preferentemente de uno a tres átomos de carbono. Son ejemplos de alquilenos metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), trimetileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o tetrametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), metiletileno, (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), pentametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), hexametileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

65 El término "alcoxi" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, designa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de oxígeno, es decir, -O-alquilo, en el que el grupo alquilo

puede estar sustituido con un grupo arilo como se define a continuación. Los ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi, benciloxi y similares.

5 El término "alcoخالquilenoxi" se refiere a un grupo-O-alquilen-O-alquilo, en el que alquilo y alquilenos son como se han definido anteriormente. Son ejemplos de alcoخالquilenoxi metoximetoxi, etoximetoxi, isopropoximetoxi, tercbutoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, isopropoxietoxi, tercbutoxietoxi y similares.

10 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alcoxicarbonilo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, tercbutoxicarbonilo y similares.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo -NHalquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alquilamino metilamino, etilamino, isopropilamino, terc-butilamino y similares.

15 El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de carbonilo metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, terc-butilcarbonilo y similares.

20 El término "alquilcarboniloxi" se refiere a un grupo -OC(O)-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alquilcarboniloxi metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi y similares.

25 El término "alquilsulfino" se refiere a un grupo -SO-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alquilsulfino metilsulfino, etilsulfino, isopropilsulfino, terc-butilsulfino y similares.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de alquilsulfonilo metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-butilsulfonilo y similares.

30 El término "alquiltio" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, designa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de azufre, es decir, -S-alquilo, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo arilo como se define a continuación. Los ejemplos de los cuales incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio, terc-butiltio, benciltio y similares.

35 El término "amino" se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.

40 El término "arilo" significa un grupo aromático mono-, bi- o tricíclico, que contiene de seis a catorce átomos de carbono en la parte de anillo, preferentemente de seis a diez átomos de carbono, en el que el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos del anillo bi- o tricíclico es aromático. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo e indanilo y similares.

El término "arilalquilenos" se refiere a un grupo alquilenos como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de arilalquilenos bencilo, fenetilo, fenilpropilo y similares.

45 El término "carboxi" se refiere a un grupo -COOH.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

50 El término "cicloalquilo" se usa en la presente invención para designar un sistema de anillos de hidrocarburo monovalente, monociclo o biciclo condensado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático), de tres a ocho átomos de carbono en el anillo. El radical de hidrocarburo bicíclico condensado incluye sistemas de anillos unidos. El término "cicloalquilo", como se usa en la presente invención, también abarca los sistemas de anillos mencionados anteriormente en los que uno o dos átomos de carbono del anillo están reemplazados por un grupo -C(O)- o -C(S)-. Más específicamente, el término cicloalquilo incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohex-3-enilo y similares.

60 El término "cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)-cicloalquilo, en el que el cicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de cicloalquilcarbonilo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares.

El término "dialquilamino" se refiere a un grupo -N(alquilo)<sub>2</sub>, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente y en el que cada alquilo puede ser igual o diferente. Son ejemplos de grupos dialquilamino dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares.

65 El término "dialquilaminoalquilenoxi" se refiere a un grupo -O-alquilenos-N(alquilo)<sub>2</sub>, en el que alquilo y alquilenos son como se han definido anteriormente y en el que cada alquilo puede ser igual o diferente. Son ejemplos de grupos

dialquilaminoalquilenoxi dimetilaminometoxi, dietilaminometoxi, etilmetilaminometoxi, dimetilaminoetoxi, dietilaminoetoxi, etilmetilaminoetoxi y similares.

5 El término "dialquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo  $-C(O)N(\text{alquilo})_2$ , en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente y en el que cada alquilo puede ser igual o diferente. Son ejemplos de grupos dialquilaminocarbonilo dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo y similares.

10 El término "dialquilaminocarboniloxi" se refiere a un grupo  $-O-C(O)N(\text{alquilo})_2$ , en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente y en el que cada alquilo puede ser igual o diferente. Son ejemplos de grupos dialquilaminocarboniloxi dimetilaminocarboniloxi, dietilaminocarboniloxi, etilmetilaminocarboniloxi y similares.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a uno cualquiera de F, Cl, Br y I.

15 El término "heteroarilo" significa un grupo monocíclico, bicíclico condensado, o tricíclico condensado, de 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 6 átomos, que contiene uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre O, N y S, siendo el resto de átomos del anillo carbono. En el caso de grupos heteroarílicos monocíclicos el anillo será aromático y en el caso de grupos bicíclicos condensados o tricíclicos condensados al menos uno de los anillos condensados será aromático. Uno o dos átomos de anillo de los anillos no aromáticos pueden estar reemplazados por un grupo  $-C(O)-$  o  $-C(S)-$ . Son ejemplos de grupos heteroarilo piridina, furano, tiofeno, quinolina, tetrahidroquinolina y similares.

20 El término "heterociclilo" significa un grupo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 7 átomos de anillo, o un grupo bicíclico condensado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos de anillo en el que uno o más, específicamente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo se seleccionan independientemente entre N, O y S. Los heteroátomos pueden estar sustituidos formando  $-S(O)_n-$  (n es 0, 1 o 2),-. Uno o dos átomos de anillo pueden estar reemplazados por un grupo  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$  o  $-C(=NH)-$ . Los radicales condensados bicíclicos incluyen sistemas de anillos puente. Son ejemplos de heterociclilo morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

30 El término "hidroxialquilenoxi" se refiere a un grupo  $-O-\text{alquilen}-OH$ , en el que el alquilen es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos de hidroxialquilenoxi hidroximetoxi, 2-hidroxi etoxi, 3-hidroxi propoxi y similares.

El término "hidroxil" o "hidroxilo" se refiere a un grupo  $-OH$ .

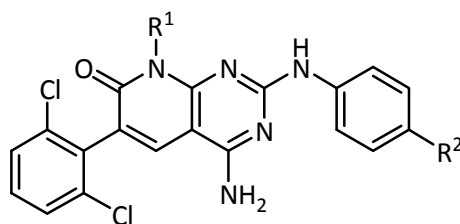
35 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, que se sintetizan a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido mediante la adición de una base farmacéuticamente aceptable, o que se sintetizan a partir del compuesto parental que contiene un resto básico mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y ácido nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, bencenosulfónico (besilato) o p-toluenosulfónico (tosilato). Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como aminas de alquilo, arilalquilo, aminas y aminas heterocíclicas. Por ejemplo, se sintetizan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o uno ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales, por ejemplo, se preparan haciendo reaccionar las formas de base libre o de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado, respectivamente, en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es el mesilato.

55 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan ya sea solos o como mezclas de los mismos. El proceso de preparación puede utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o funcional.

60 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con  $^{13}C$  o  $^{14}C$  o un nitrógeno enriquecido con  $^{15}N$ .

#### Compuestos de fórmula (I)

65 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- 10 - H;
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano y F;
- 15 - cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- 20 - cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- 25 - arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 30 - aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 35 - heterociclillo saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que el heterociclillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- 40 - heterociclillo-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el heterociclillo es un sistema de anillo saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S como se han definido anteriormente, y en el que el heterociclillo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido en el resto heterociclillo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- 45 - heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y
- 50 - heteroaril-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros o
- 55 - heteroaril-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros o

5 bicíclico de 8 a 14 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfínilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

H; Cl, Br, I; -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y -OR<sup>5</sup>;

15 donde R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, saturado o parcialmente saturado, monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;

20 R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

25 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;

35 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano y F; aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> en el que el resto arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfínilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir y aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir.

50 En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo y bencilo, preferentemente H y metilo, más preferentemente metilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H; Br; -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>; en la que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados entre el grupo que consiste en N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F.

65 En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H; Br; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y -OR<sup>5</sup>; en la que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo



que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, más preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, ciano y F; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, ciano y F.

En otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H; Br; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>; en la que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, preferentemente H o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sin sustituir o sustituido con metilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sustituido con metilo (preferentemente sustituido en un átomo de nitrógeno) y pirrolidinilo; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, más preferentemente sustituido con metilo en un átomo de nitrógeno y pirrolidinilo.

En otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente metilo, en el que el sustituyente está unido preferentemente al átomo de nitrógeno.

En otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sin sustituir o sustituido con metilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sustituido con metilo (preferentemente sustituido en un átomo de nitrógeno) y pirrolidinilo; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sin sustituir, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sustituido con metilo (preferentemente sustituido en un átomo de nitrógeno) y pirrolidinilo.

En una realización preferente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente sustituido con metilo (preferentemente sustituido en un átomo de nitrógeno); R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, preferentemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es un piperazinilo sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente metilo. En otra realización R<sup>2</sup> es 4-metil-piperazin-1-ilo.

En otra realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente metilo; y R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con metilo (preferentemente sustituido en un átomo de nitrógeno) y pirrolidinilo, preferentemente el heterociclilo es piperazinilo sustituido con metilo, preferentemente en un átomo de nitrógeno; R<sup>5</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, preferentemente morfolinilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
- 4-amino-8-bencil-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;

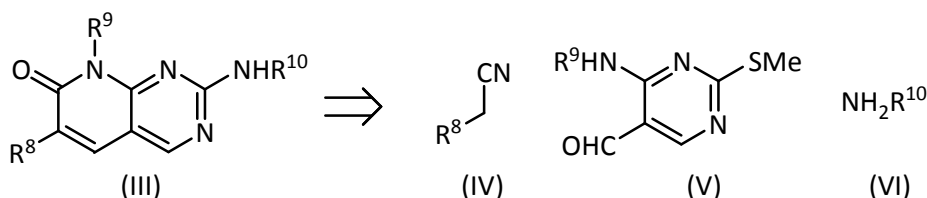
- 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
  - 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
  - 5 - 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetilamino)-fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
  - 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
  - 4-amino-2-(4-aminofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
- 10 o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetilamino)-fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona y 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, preferentemente 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Incluso más preferentemente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona y dimesilato de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona.

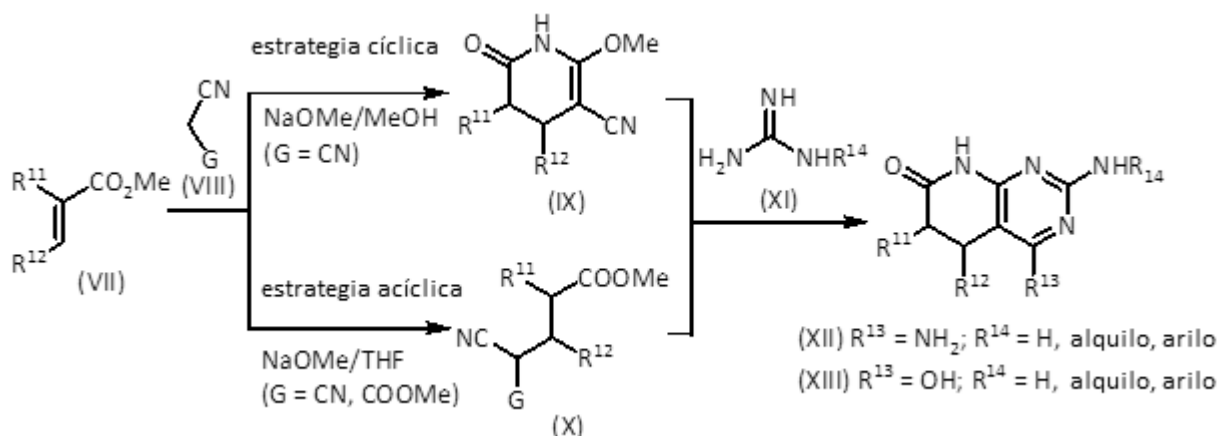
#### Síntesis de compuestos de fórmula (I)

25 Por lo general, se obtienen derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona a través de una estrategia de múltiples etapas en la que el anillo de piridina se construye mediante la condensación de un nitrilo (IV) (que lleva el sustituyente R<sup>8</sup> deseado) con un aldehído pirimidínico previamente formado (V) que lleva el sustituyente R<sup>9</sup> y un grupo metililo, que, después, puede sustituirse con un sustituyente NH<sub>2</sub>R<sup>10</sup> usando una amina (VI) (esquema de retrosíntesis 1). De este modo, por ejemplo, se preparan compuestos (III) usando uracilo como material de partida en al menos seis pasos.



35 Esquema 1

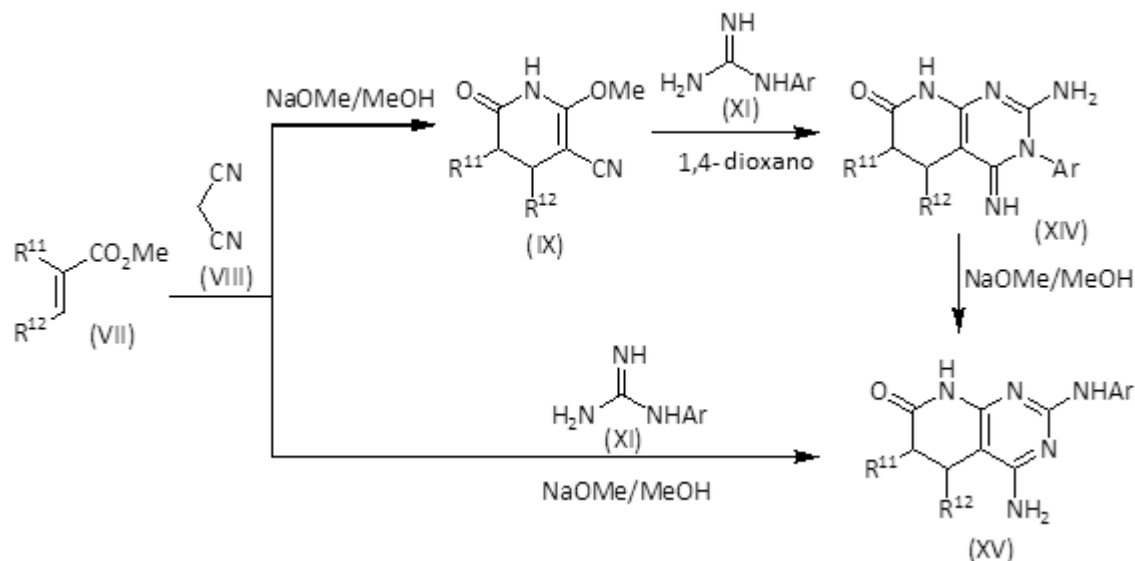
En este contexto, el grupo de investigación al que pertenecen los inventores tiene una amplia experiencia en la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (XII; R<sup>13</sup> = NH<sub>2</sub>) y (XIII; R<sup>13</sup> = OH) a partir de ésteres α,β-insaturados (VII). De este modo, en la denominada estrategia cíclica se obtienen 2-metoxi-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilos (IX) por reacción de un éster α,β-insaturado (VII) y malonitrilo (VIII, G = CN) en NaOMe/MeOH. El tratamiento de piridonas (IX) con sistemas de guanidina (XI, R<sup>14</sup> = H, alquilo, arilo, heteroarilo) proporciona 4-amino-pirido[2,3-*d*]pirimidinas (XII, R<sup>13</sup> = NH<sub>2</sub>). Por otra parte, se ha descrito una variación acíclica del protocolo anterior para la síntesis de piridopirimidinas (XII, R<sup>13</sup> = NH<sub>2</sub>), la estrategia acíclica, basada en el aislamiento del correspondiente aducto de Michael (X, G = CN) y posterior ciclación con una guanidina (XI). Esta estrategia también permitió obtener las 4-oxopirido[2,3-*d*]pirimidinas por tratamiento de intermedios (X, G = COOMe), sintetizados mediante adición de Michael de ésteres α,β-insaturados (VII) y cianoacetato de metilo (VIII, G = COOMe), con guanidina (XI). También se ha descrito la ciclocondensación multicomponente asistida por microondas para la obtención de los sistemas (XII) y (XIII) a través de los intermedios acíclicos (X) (Esquema 2) [véase, por ejemplo: Pérez-Pi, I.; Berzosa, X.; Galve, I.; Teixido, J.; Borrell, J. I. *Heterocycles* 2010, 82, 581-591 y las referencias en el mismo].



Esquema 2

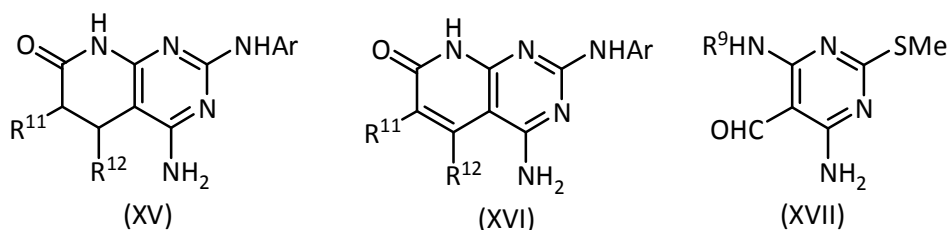
- 5 Más recientemente, los presentes inventores han desarrollado protocolos para la deshidrogenación de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas a pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas [*Heterocycles* 2010, 82, 581-591] y una metodología para la síntesis de 4-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas 2-arilamino sustituidas (XV) a partir de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (VII), malononitrilo (VIII) y una guanidina arilsustituida (XI) a través de las piridopirimidinas 3-arilo sustituidas correspondientes (XIV), formadas después del tratamiento de las piridonas (IX) con la guanidina arilsustituida (XI) en dioxano y que posteriormente se sometió al reordenamiento de Dimroth para proporcionar las 4-aminopiridopirimidinas (XV) deseadas con NaOMe/MeOH. Los rendimientos globales de dicho procedimiento de tres pasos son en general más altos que la reacción multicomponente entre un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (VII), un malononitrilo (VIII) y una guanidina arilsustituida (XI) (Esquema 3) [Galve, I., Puig de la Bellacasa, R., Sánchez-García, D., Batllori, X., Teixidó, J., Borrell, J.I. *Mol. Divers.* 2012, 16, 639-649].

15



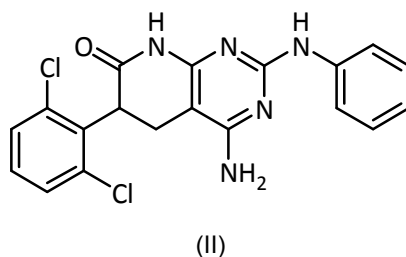
Esquema 3

- 20 Las 2-arilamino-4-amino-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas (XV) o sus análogos (XVI) son una clase interesante de compuestos heterocíclicos, que no se pueden obtener a través de la estrategia general representada en el Esquema 1, ya que el aldehído pirimidínico de partida (V) debería tener dos grupos amino en las posiciones C2 y C4 (véase la estructura (XVII) a continuación) haciendo de este modo imposible la ciclación regioespecífica necesaria para proporcionar los compuestos (XVI). Por consiguiente, hasta ahora, la única metodología capaz de
- 25 sintetizar las 4-aminopirido [2,3-*d*]pirimidinas es la notificada por los presentes inventores.



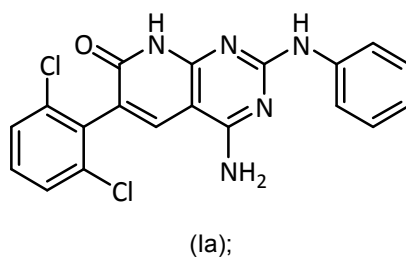
5 Por tanto, en un segundo aspecto, la presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



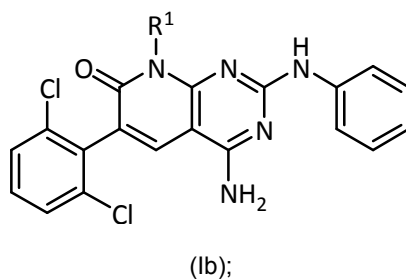
10

con un agente de deshidrogenación para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia)



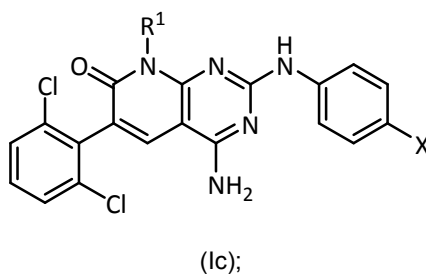
15

20 b) cuando en el compuesto de fórmula (I) R<sup>1</sup> es diferente de H, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) en presencia de una base con un compuesto R<sup>1</sup>-GS, en el que GS se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I, O-tosilo y O-triflato, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib)



25

c) cuando en el compuesto de fórmula (I) R<sup>2</sup> es diferente de H, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) con un agente de halogenación para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic)

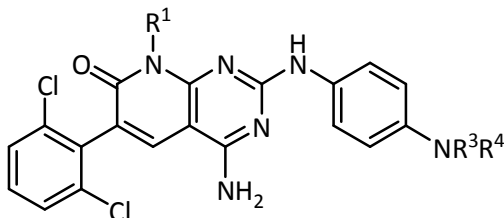


30

en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br y I;

y

- 5 d) cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^2$  no es ni H ni X (siendo X un átomo seleccionado entre el grupo que consiste en Cl, Br y I), hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) en presencia de un catalizador de cobre con un compuesto  $R^3R^4$ -NH para proporcionar un compuesto de fórmula (Id)

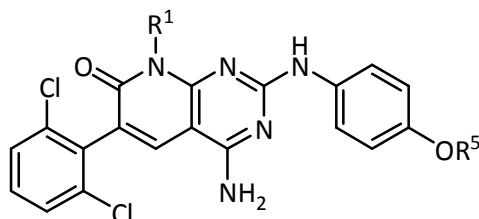


10

(Id),

o hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) con un compuesto  $R^5$ -OH para proporcionar un compuesto de fórmula (Ie)

15



(Ie);

20 en la que

$R^1$ - $R^5$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

25

Los compuestos (Ia)-(Ie) mostrados anteriormente son las definiciones particulares de la fórmula general (I).

El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, es el compuesto de fórmula (II), es decir el 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, cuya síntesis se ha descrito previamente [Galve, I., Puig de la Bellacasa, R., Sánchez-García, D., Batllori, X., Teixidó, J., Borrell, J.I. *Mol. Diver.* 2012, 16, 639-649].

30

La etapa a) es una reacción de aromatización que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un agente de deshidrogenación. Esta reacción se puede realizar usando técnicas convencionales conocidas por un experto en la materia.

35

El agente de deshidrogenación es un compuesto orgánico o inorgánico capaz de retirar los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono de las posiciones 5 y 6 del compuesto de fórmula (II) para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia) representado anteriormente. Dichos agentes son bien conocidos por un experto en la materia.

40

En una realización, el agente de deshidrogenación se selecciona entre el grupo que consiste en  $MnO_2$  activado, NaH en dimetilsulfóxido (DMSO),  $Na_2SO_3$  en dimetilsulfóxido (DMSO), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en diclorometano y Pd sobre carbono en ácido acético, preferentemente, el agente de deshidrogenación se selecciona entre NaH en dimetilsulfóxido y  $Na_2SO_3$  en dimetilsulfóxido. Se han descrito condiciones de reacción particulares para la etapa a), por ejemplo, para  $MnO_2$  activado [P. Victory, A. Crespo, R. Nomen y J. I. Borrell, *Afinidad*, 1989, 46, 107], NaH en DMSO o  $Na_2SeO_3$  en DMSO [Pérez-Pi, I.; Berzosa, X.; Galve, I.; Teixido, J.; Borrell, J.I. *Heterocycles* 2010, 82, 581-591]. Las condiciones de reacción preferidas son NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMSO como disolvente, preferentemente entre 80 °C y 120 °C, más preferentemente a 100 °C, preferentemente entre 3 h a 6 h, más preferentemente durante 4 horas y preferentemente protegido de la humedad.

45

50

El  $MnO_2$  activado se puede obtener de proveedores comerciales o bien se puede preparar como describe J. Attenburrow [*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1952, 1104]. Se considera que el  $MnO_2$  activado es un hidrato amorfo, que contiene aproximadamente el 4-7 % de exceso de humedad (documento US 3702889).

La etapa b) se realiza cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^1$  es diferente de H. Esta etapa comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) en presencia de una base con un compuesto  $R^1$ -GS, en el que  $R^1$  es como se ha definido anteriormente y GS se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I, O-tosilo y O-triflato, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib). Esta etapa puede realizarse mediante una diversidad de métodos tales como el tratamiento con una base (por ejemplo, NaH,  $Na_2CO_3$ ,  $CsCO_3$  y similares) en un disolvente apropiado (por ejemplo, DMSO, DMF y similares) seguido de la adición de  $R^1$ -GS. Preferentemente, la etapa b) se realiza usando DMSO como disolvente y NaH como base. Los compuestos  $R^1$ -X particularmente preferidos son aquellos en los que GS se selecciona entre el grupo que consiste en I, Br, Cl, tosilato, mesilato o triflato, tal como el yoduro de metilo. En una realización particular, la etapa b) se realiza a temperatura ambiente.

En el caso de que  $R^1$  sea un radical arilo opcionalmente sustituido o un radical heteroarilo opcionalmente sustituido, la etapa b) debería realizarse mediante la reacción del compuesto de fórmula (Ia) con un yoduro de arilo o heteroarilo, en presencia de  $Cu_2I_2$  y 8-hidroxiquinolina como catalizador en DMSO como disolvente [Filipski, KJ; Kohrt, JT, Casimiro García, A.; Van Huis, CA; Dudley, DA; Cody, WL; Bigge, CF; Desiraju, S.; Sun, S.; Maiti, SN; Jaber, MR; Edmunds, J.J., *Tet. Lett.* 2006, 47, 7677-7680].

La etapa c) se realiza cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^2$  es diferente de H. Esta etapa es una halogenación regioespecífica en la posición *para* del sustituyente 2-fenilamino en el compuesto de fórmula (Ib). Esta etapa comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) con un agente de halogenación para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic). Los agentes de halogenación son conocidos en la técnica y normalmente consisten en el uso de *N*-halo succinimida o el correspondiente  $X_2$ , en los que X y "halo" se seleccionan entre el grupo que consiste en I, Br, Cl, preferentemente Br. Preferentemente, el agente de halogenación es un agente de bromación, es decir, X es Br. Preferentemente, el agente de bromación se selecciona entre el grupo que consiste en  $Br_2$  en ácido acético o *N*-bromosuccinimida en ácido acético, más preferentemente,  $Br_2$  en ácido acético. Las condiciones de reacción preferidas son el uso de cantidades molares entre 0,8:1,5 y 1,5:0,8 de la correspondiente pirido[2,3-*d*]pirimidina (Ib) con respecto al bromo en ácido acético, preferentemente bromo 2 M en solución de ácido acético, preferentemente cantidades molares entre 0,9:1,1 y 1,1:0,9 de la correspondiente pirido[2,3-*d*]pirimidina (Ib) con respecto al bromo en ácido acético, preferentemente bromo 2 M en solución de ácido acético, aún más preferentemente cantidades equimolares de la correspondiente pirido[2,3-*d*]pirimidina (Ib) con respecto al bromo en ácido acético, preferentemente bromo 2 M en solución de ácido acético. Esta reacción se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o THF. En una realización particular, la etapa c) se realiza a temperatura ambiente.

Por último, la etapa d) se realiza cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^2$  no es ni H ni X, en el que X se selecciona entre Cl, Br y I, preferentemente X es Br. Esta etapa comprende la sustitución del átomo de bromo en los compuestos de fórmula (Ic) mediante el uso de condiciones de reacción de Ullman. Por tanto, la etapa d) se realiza haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) en presencia de un catalizador de cobre con un compuesto  $R^3R^4$ -NH, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), para proporcionar un compuesto de fórmula (Id), o hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) con un compuesto  $R^5$ -OH, en el que  $R^5$  es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), para proporcionar un compuesto de fórmula (Ie). Preferentemente, el catalizador de cobre es de cobre metálico, cobre-bronce,  $Cu_2Br_2$ ,  $Cu_2O$ ,  $Cu_2I_2$ , preferentemente  $Cu_2I_2$  y la reacción se realiza en presencia de una base, tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $CsCO_3$  y similares, preferentemente  $K_2CO_3$  y un ligando seleccionado entre el grupo que consiste en L-prolina, etilenglicol, N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina y N,N-dietilsalicilamida o similares, preferentemente, L-prolina [J. S. Kim y Chang, *Chem. Commun.* 2008, 3052-3054]. La etapa d) puede realizarse en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, preferentemente dimetilsulfóxido. La reacción se realiza preferentemente con calentamiento, por ejemplo, entre 60 °C y 200 °C, preferentemente entre 60 °C y 100 °C. En una realización particular, el calentamiento se consigue por medio de irradiación de microondas pero también se pueden emplear medios de calentamiento convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse usando métodos de síntesis convencionales conocidos en la técnica en combinación con los métodos que se describen en el presente documento. Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en el presente documento pueden ser variados por los expertos en la materia.

Los compuestos intermedios (Ib) y (Ic) como se han definido anteriormente, preferentemente el compuesto (Ib) y el compuesto (Ic) en los que X es Br, son también nuevos compuestos objeto de la presente invención.

#### Composiciones/formulaciones farmacéuticas y administración

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo. Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y

aceites, incluyendo los de petróleo, los de origen animal, vegetal o de síntesis, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se usan preferentemente como vehículos agua o soluciones acuosas salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, en particular para soluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por EW Martin, 21ª Edición, 2005.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, intraocular y/o rectal. Los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más de otros fármacos.

Las dosis de los compuestos de la invención pueden expresarse ya sea en mg de compuesto por kg de peso corporal o en mg de compuesto por metro cuadrado de área corporal. El artículo de Reagan-Shaw S. "Dose translation from animal to human studies revisited". *FASEB J* 2007, 22:659-661 proporciona los factores de conversión convencionales utilizados para convertir mg/kg en mg/m<sup>2</sup>.

$$\text{Dosis (mg/kg)} \times K_m = \text{Dosis (mg/m}^2\text{)}$$

El artículo también explica esta conversión como la base para convertir las dosis en una primera especie animal en dosis para una segunda especie animal (traducción de dosis alométrica). Por tanto, la dosis para animales (AD, del inglés *animal dose*) en mg/kg puede convertirse en la dosis equivalente humana (HED, del inglés *human equivalent dose*) en mg/kg usando la siguiente fórmula:

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{AD (mg/kg)} \times \frac{K_m \text{ de animal}}{K_m \text{ humana}}$$

en la que la K<sub>m</sub> para cada especie se muestra en la Tabla 1 (Datos extraídos de Reagan-Shaw S. *Dose translation from animal to human studies revisited*. *FASEB J* 2007, 22:659-661).

Tabla 1. Factor K<sub>m</sub> para la conversión de AD en HED

Especie		Factor K <sub>m</sub>
Ser humano	Adulto	37
	Niño	25
Babuino		20
Perro		20
Mono		12
Conejo		12
Cobaya		8
Rata		6
Hámster		5
Ratón		3

Las dosis adecuadas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por el experto y, en una realización de la presente invención, puede administrarse a una dosis de 1 a 50 mg/kg/día, preferentemente de 2 a 10 mg/kg/día, más preferentemente de 2 a 5 mg/kg/día en ratones, que corresponde a dosis generales en mamíferos de 3 a 150 mg/kg/día, preferentemente de 6 a 30 mg/kg/día, más preferentemente de 6 a 15 mg/kg/día. En seres humanos adultos, estas dosis corresponden a 0,081 a 4,05 mg/kg/día, preferentemente de 0,162 a 0,811 mg/kg/día, más preferentemente de 0,162 a 0,405 mg/kg/día.

Actividad farmacológica

Las cinasas LYN, SYK y BTK se consideran posibles dianas de fármacos para el tratamiento de los LNH, en particular de LLC, LCM, LF y LDCBG. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, que son inhibidores de las cinasas LYN, SYK y BTK, se pueden usar para tratar o prevenir una afección en un mamífero, incluyendo un ser humano, de un LNH, en particular, neoplasias de células B maduras, más en particular LLC, LCM, LF y LDCBG.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha definido

anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

5 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de LNH, preferentemente neoplasias de células B maduras, más preferentemente una neoplasia de células B maduras seleccionada entre el grupo que consiste en LLC, LCM, LF y LDCBG.

15 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un linfoma no-Hodgkin, preferentemente neoplasias de células B maduras, más preferentemente neoplasias de células B maduras seleccionadas entre el grupo que consiste en LLC, LCM, LF y LDCBG.

20 La divulgación también se refiere a un método de tratamiento, mejora o reducción del riesgo de linfoma no-Hodgkin, preferentemente neoplasias de células B maduras seleccionadas entre el grupo que consiste en LLC, LCM, LF y LDCBG, en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto.

25 Los siguientes ejemplos representan realizaciones específicas de la presente invención. No pretenden limitar en modo alguno el alcance de la invención definida en la presente descripción.

Las siguientes abreviaturas se emplean en el presente documento:

- 30 - AcOH: ácido acético
- DMSO: dimetilsulfóxido
- EtOH: etanol
- 35 - EtOEt: éter dietílico
- MeOH: metanol
- 40 - cpm: conteos por minuto
- GI<sub>50</sub>: concentración de fármaco necesaria para reducir el crecimiento celular en un 50 %

## 45 Ejemplos

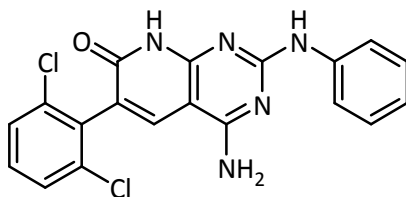
### Materiales y métodos

50 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registraron en un espectrómetro Varian 400-MR que operaba a una intensidad de campo de 400 y 100,6 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos aparecen en partes por millón (d) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz mediante el uso, en el caso de la espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H, de TMS como patrón interno, y en el caso de la espectroscopía de RMN <sup>13</sup>C el disolvente a 39,5 ppm (d<sub>6</sub>-DMSO) como referencia interna. Las multiplicidades se designan de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; s a, señal ancha.

55 La cromatografía ultrarrápida automática se realizó con un cromatógrafo de líquidos de presión media Combiflash de Isco con columnas de gel de sílice RediSep<sup>®</sup> (35-70 μm), usando una mezcla adecuada de disolventes como eluyente.

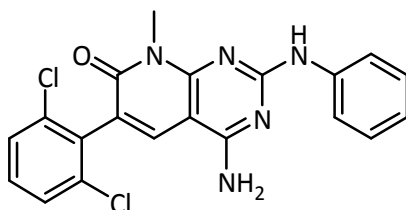
60 Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron en un aparato de microondas Initiator<sup>™</sup> (Biotage), operando a una frecuencia de 2,45 GHz y con una potencia de irradiación continua de 0 a 400 W. Las reacciones se realizaron en tubos de vidrio de 0,5, 2,5, 5, 20 ml, cerrados herméticamente con tapones corrugados de aluminio/teflón, que pueden exponerse hasta a 250 °C y 20 bar (2000 kPa) de presión interna. La temperatura se midió con un sensor de IR en la superficie exterior del vial del proceso. Después del período de irradiación, el  
65 recipiente de reacción se enfrió rápidamente a 50 °C por enfriamiento con chorro de aire.



**Ejemplo 1: 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**

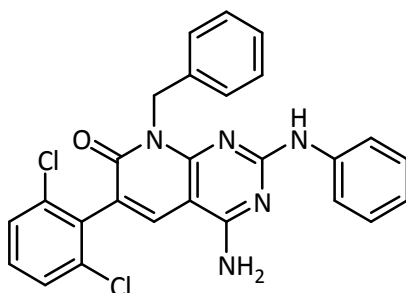
- 5 Una mezcla de 200,1 mg (0,5 mmol) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidro-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (sintetizada como se describe en Galve et al., *Mol. Diver.* 2012, 16, 639-649) y 60,0 mg (1,5 mmol) de hidruro de sodio (NaH) (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de DMSO anhidro se calentó durante 4 horas a 100 °C protegida de la humedad. La solución resultante se enfrió, se añadió agua (300 ml) y se neutralizó con AcOH. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH y EtOEt y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose 173,3 mg (0,44 mmol, 87 %) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color parduzco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,85 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s a, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 161,3, 161,1, 159,5, 156,1, 140,6, 135,5, 135,4, 135,0, 130,3, 128,3, 128,0, 121,6, 121,4, 119,5, 91,3.

**Ejemplo 2: 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**

- 20 A una solución de 280,2 mg (0,7 mmol) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en 10 ml de DMSO anhidro, se le añadieron 28,0 mg (0,7 mmol) de hidruro de sodio (NaH) (dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de este período, se añadieron gota a gota 43,8 μl (0,7 mmol) de yoduro de metilo y después la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose 275,7 mg (0,67 mmol, 96 %) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color parduzco.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,41 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s a, 2H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 161,7, 160,5, 159,07, 156,1, 140,4, 135,4, 135,3, 134,0, 130,3, 128,4, 128,0, 121,7, 120,1, 119,6, 91,6, 28,4.

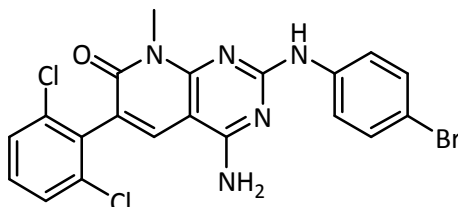
**Ejemplo 3: 4-amino-8-bencil-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**

- 40 A una solución de 199,1 mg (0,5 mmol) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en 7 ml de DMSO anhidro, se le añadieron 20,0 mg (0,5 mmol) de hidruro de sodio (NaH) (dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de este período, se añadieron gota a gota 60,6 μl (0,5 mmol) de bromuro de bencilo y después la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de 300 ml de agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar

237,9 mg (0,49 mmol, 97 %) de 4-amino-8-bencil-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color amarillento.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,37 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,3 (s a, 2H), 7,32-7,17 (m, 7H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 161,7, 160,5, 159,1, 155,8, 140,1, 137,6, 135,4, 135,2, 134,5, 130,4, 128,3, 128,2, 128,1, 126,8, 121,8, 120,4, 119,7, 91,7, 43,8.

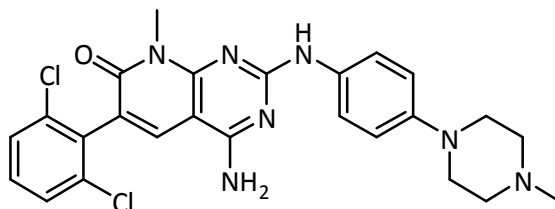
**Ejemplo 4: 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**



Una dispersión de 412,3 mg (1,0 mmol) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en 40 ml de ácido acético se trató con 0,50 ml (1,0 mmol) de bromo 2 M en ácido acético durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 1,4-dioxano (40 ml) y el disolvente se retiró por destilación azeotrópica al vacío. Una segunda adición de 1,4-dioxano (40 ml) seguida de destilación al vacío produjo un sólido de color blanco que se dispersó en agua con ultrasonidos y agitación mecánica. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 490,2 mg (0,5 mmol, rendimiento cuantitativo) de 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,60 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s a, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 3,60 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 161,1, 160,4, 158,1, 155,9, 139,5, 135,3, 135,1, 133,9, 131,2, 130,4, 128,1, 121,6, 120,6, 113,4, 91,7, 28,5.

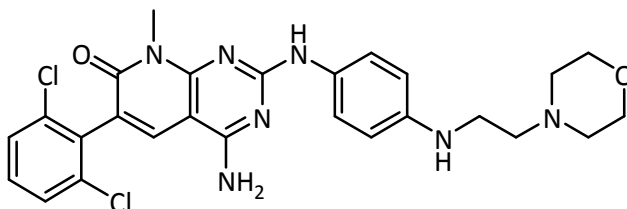
**Ejemplo 5: 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**



Una mezcla de 196,4 mg (0,4 mmol) de 2-(4-bromofenilamino)-4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 92,0 mg (0,8 mmol) de L-prolina, 76,0 mg (0,4 mmol) de yoduro de cobre, 63,4 mg (0,46 mmol) de carbonato de potasio y 437,7 μl (7,82 mmol) de 1-metilpiperazina en 4,6 ml de DMSO se calentó en el microondas durante 16 horas a 80 °C. La solución resultante se enfrió y se añadió agua (400 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 140,0 mg (0,27 mmol, 69 %) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color parduzco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,21 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,30 (s a, 2H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,12-3,3 (m, 4H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 161,6, 160,5, 159,1, 156,1, 146,4, 135,4, 134,0, 132,3, 130,2, 128,4, 128,0, 120,9, 119,5, 115,7, 91,4, 54,7, 48,8, 45,8, 28,3.

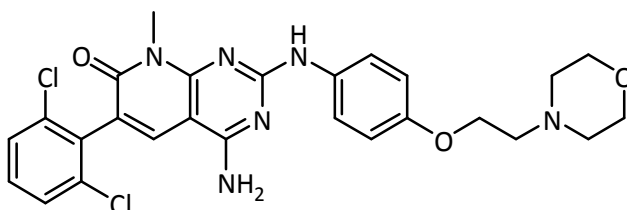
**Ejemplo 6: 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(2-morfolinoetilamino)-fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**



Una mezcla de 98,2 mg (0,2 mmol) de 2-(4-bromofenilamino)-4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 46,0 mg (0,4 mmol) de L-prolina, 38,0 mg (0,2 mmol) de yoduro de cobre, 31,7 mg (0,23 mmol) de carbonato de potasio y 513,15  $\mu$ l (3,91 mmol) de 4-(aminoetil)morfolina en 2,3 ml de DMSO se calentó en el microondas durante 16 horas a 80 °C. La solución resultante se enfrió y se añadió agua (400 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 82,9 mg (0,15 mmol, 77 %) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetilamino)-fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color parduzco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  9,02 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,24 (s a, 2H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,11 (dt, J = 6,3, 6,2 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,41 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  161,6, 160,5, 159,2, 156,2, 144,5, 135,5, 134,0, 130,2, 129,4, 128,0, 121,9, 119,1, 112,0, 91,2, 66,2, 57,3, 53,4, 40,5, 28,2.

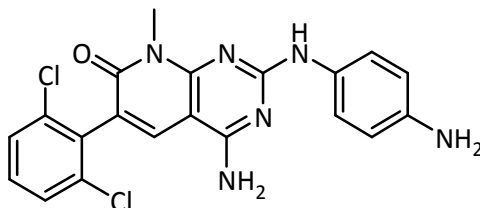
**Ejemplo 7: 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**



Una mezcla de 98,2 mg (0,2 mmol) de 2-(4-bromofenilamino)-4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 38,0 mg (0,2 mmol) de yoduro de cobre, 128,0 mg (0,4 mmol) de carbonato de cesio y 1,25 ml (8,80 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina se calentó en el microondas durante 18 horas a 180 °C. La solución se enfrió y se añadió agua (400 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, de 100:0 a 90:10 en 18 min) para proporcionar 18,9 mg (0,036 mmol, 18 %) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenilamino)-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco.

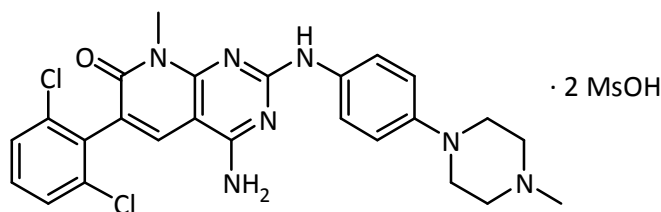
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO)  $\delta$  9,28 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,33 (s a, 2H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 7H), 2,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  161,6, 160,5, 159,1, 156,1, 153,6, 135,4, 134,0, 133,5, 130,2, 128,0, 121,3, 119,6, 114,3, 109,6, 91,4, 66,2, 65,5, 57,1, 53,7, 28,3.

**Ejemplo 8: 4-amino-2-(4-aminofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona**



Una mezcla de 98,2 mg (0,2 mmol) de 2-(4-bromofenilamino)-4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona, 46,0 mg (0,4 mmol) de L-prolina, 38,0 mg (0,2 mmol) de yoduro de cobre, 82,7 mg (0,6 mmol) de carbonato de potasio y 0,23 ml (3,91 mmol) de solución de amoníaco al 30 % en 2,3 ml de DMSO se calentó en el microondas durante 16 horas a 80 °C. La solución se enfrió y se añadió agua (400 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, de 100:0 a 90:10 en 18 min) para proporcionar 33,6 mg (0,08 mmol, 40 %) de 4-amino-2-(4-aminofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  8,98 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (s a, 2H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (s a, 2H), 3,54 (s, 3H).

**Ejemplo 9: dimesilato de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona**

5 En primer lugar se disolvieron 382,8 mg (0,75 mmol) de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en 50 ml de acetona y después se añadieron 144,3 mg (1,5 mmol) de ácido metanosulfónico. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, después, se añadió éter dietílico frío y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico frío y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 456,7 mg (0,65 mmol, 87 %) del dimesilato de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en forma de un sólido de color amarillento.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,53 (s a, 2H), 9,34 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s a, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 13,5 Hz, 2H) 3,59 (s, 3H), 15 3,52 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 5H), 2,34 (s, 6H).

**Pruebas Biológicas**Perfil de inhibición de cinasas

20 El perfil de inhibición de cinasas de los compuestos de fórmula (I) se evaluó en ProQinase (<http://www.proqinase.com>) mediante una única medición de los valores de actividad residual a una concentración de 10 μM del compuesto de ensayo frente las siguientes cinasas: BTK, LYN, SYK aa1-635, usando el siguiente protocolo:

25 Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100 % a soluciones madre 1 x 10<sup>-03</sup> M. Posteriormente, se transfirieron 100 μl de cada solución madre a pocillos A3-F12 de una placa de microtitulación ("placa maestra"). Los pocillos A1-F2 se llenaron con 100 μl de DMSO al 100 % como control. Se dividieron en alícuotas 5 x 10 μl de la placa maestra en 5 placas de copia, que se almacenaron a -20 °C hasta su uso. Para en ensayo de cada grupo de hasta 8 cinasas, se usó una placa de copia.

35 En el proceso, se añadieron 90 μl de H<sub>2</sub>O a cada pocillo de una placa de copia. Para minimizar la precipitación, se añadió H<sub>2</sub>O a cada pocillo solo unos pocos minutos antes de la transferencia de las soluciones de los compuestos en las placas de ensayo. La placa se agitó minuciosamente, dando como resultado una "placa de dilución del compuesto" con una concentración de compuesto de 1 x 10<sup>-04</sup> M/DMSO al 10 %. Esta placa se usó para la transferencia de 5 μl de la solución del compuesto en las placas de ensayo. El volumen final del ensayo fue de 50 μl. Todos los compuestos se sometieron a ensayo a 1 x 10<sup>-05</sup> M una única vez. La concentración final de DMSO en los cócteles de reacción fue del 1 % en todos los casos. Las placas de dilución del compuesto se desecharon al final de cada día de trabajo.

Ensayos de proteína cinasas

45 Se usó un ensayo radiométrico de proteína cinasa (Ensayo de actividad 33PanQinase<sup>®</sup>) para medir la actividad cinasa de las correspondientes proteínas cinasas. Todos los ensayos de cinasas se realizaron en FlashPlates<sup>TM</sup> de 96 pocillos de Perkin Elmer (Boston, MA, EE.UU.) en un volumen de reacción de 50 μl. El cóctel de reacción se pipeteó en 4 pasos en el siguiente orden:

10 μl de solución no radiactiva de ATP (en H<sub>2</sub>O)

50 25 μl de mezcla tampón de ensayo/[γ-<sup>33</sup>P]-ATP

5 μl de muestra de ensayo en DMSO al 10 %

55 10 μl de mezcla de enzima/sustrato

El ensayo para todas las proteínas cinasas contenía HEPES-NaOH 70 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, Na-ortovanadato 3 μM, DTT 1,2 mM, ATP (cantidades variables, correspondientes al ATP-K<sub>m</sub> aparente de la respectiva cinasa), [γ-<sup>33</sup>P]-ATP (aproximadamente 8 x 10<sup>05</sup> cpm por pocillo), proteína cinasa (cantidades variables) y sustrato (cantidades variables).

Los cócteles de reacción de proteína cinasas se incubaron a 30 °C durante 60 minutos. La reacción se paró con 50 µl de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 2 % (v/v), las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl de NaCl al 0,9 % (p/v). Todos los ensayos se realizaron con un sistema robótico Biomek 2000/SL BeckmanCoulter. La incorporación de <sup>33</sup>Pi (recuento de "cpm") se determinó con un contador de centelleo de microplacas (Microbeta, Wallac).

5 Todos los ensayos de proteína cinasa se realizaron con un sistema robótico BeckmanCoulter Core.

#### Cinasas recombinantes

10 Todas las proteínas cinasas proporcionadas por ProQinase se expresaron en células de insecto Sf9 o en E. coli como proteínas de fusión de GST recombinantes o proteínas etiquetadas con His. Todas las cinasas se produjeron a partir de ADNc humanos y se purificaron por cromatografía de afinidad a GSH o metal inmovilizado. Las etiquetas de afinidad se retiraron de una serie de cinasas durante la purificación. La pureza de las proteína cinasas se examinó mediante tinción SDS-PAGE/Coomassie, la identidad se comprobó por espectroscopia de masas.

15 Se expresaron cinasas de proveedores externos (CAR = Carna Biosciences Inc.; INV = Life Technologies (Invitrogen Corporation); MIL = Merck-Millipore (Millipore Corporation)), se purificaron y se controló su calidad en virtud de las lecturas de los proveedores.

#### 20 Evaluación de los datos en bruto

Para cada cinasa, el valor de la mediana de los cpm de seis pocillos de la columna 1 de cada placa de ensayo se define como "control bajo" (n = 6). Este valor refleja la unión inespecífica de la radiactividad a la placa en ausencia de una proteína cinasa, pero en presencia del sustrato. Además, para cada cinasa el valor de la mediana de los cpm de los seis pocillos de la columna 2 de cada placa de ensayo se tomó como el "control alto", es decir, la plena actividad en ausencia de cualquier inhibidor (n = 6). La diferencia entre el control alto y el bajo para cada enzima se tomó como el 100 % de actividad.

30 Como parte de la evaluación de los datos se restó el control bajo de cada cinasa del valor de control alto, así como de sus correspondientes "valores compuestos". La actividad residual (en %) para cada compuesto se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Actividad residual (\%)} = 100 \times [(\text{señal de compuesto} - \text{control bajo}) / (\text{control alto} - \text{control bajo})]$$

#### 35 Resultados

Se proporcionan los valores de actividad residual de los compuestos sometidos a ensayo a una concentración (1 x 10<sup>-05</sup> M), sin réplica, en los ensayos de proteína cinasas requeridos.

#### 40 Controles de calidad

45 Como parámetro para la calidad del ensayo, se usó el factor de Z' (Zhang et al., *J. Biomol. Screen.* 2: 67-73, 1999) para los controles bajo y alto de cada placa de ensayo (n = 8). El criterio de ProQinase para la repetición de una placa de ensayo es un factor de Z' por debajo de 0,4 (Iversen et al., *J. Biomol. Screen.* 3: 247-252, 2006). Los factores Z' no cayeron por debajo de 0,51, lo que indica una excelente calidad del ensayo.

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos para algunos de los compuestos de la presente invención.

Tabla 2

Compuesto	BTK	LYN	SYK aa1-635
Ejemplo 5	3	-1	9
Ejemplo 6	10	0	31
Ejemplo 7	16	0	44

50 Ensayos en líneas celulares de linfomas no Hodgkin y sobre la actividad de las cinasas BCR

#### Métodos

55 Cultivo de células: las líneas celulares se cultivaron en medios de cultivo adecuados a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO<sub>2</sub>. Se usaron las siguientes líneas celulares de LCM en los ensayos: Rec-1, HBL-2, UPN-1, Jeko-1, JVM-2, Maver-1, Mino, Granta-519 y Z-138. Se usaron las siguientes líneas de LLC en los ensayos: MEC-2, JVM-13 y MEC-1. Se usaron las siguientes líneas celulares de LF en los ensayos: DoHH-2, WSU-NHL, WSU-FSCCL y SC-1. Se usaron las siguientes líneas celulares de LDCBG en los ensayos: OCI-LY8, SUDHL-8, U-2932 y SUDHL-16. Se usaron los siguientes medios para las líneas celulares indicadas: RPMI 1640 + suero fetal bovino al 10 % (SFB) para Rec-1, HBL-2, UPN-1, JVM-2, MAVER, Z138, Mino, JVM-13, WSU-NHL, WSU-FSCCL,

DOHH2, SC-1 y U2932, RPMI 1640 + SFB al 20 % para Jeko-1, SUDHL-8 y SUDHL-16; DMEM + SFB al 10 % para Granta-519; IMDM + SFB al 10 % para MEC-1 y MEC-2; IMDM + SFB al 20 % para OCI-LY8.

El análisis de la inhibición del crecimiento se realizó usando el ensayo de proliferación de MTT (bromuro de tetrazolio de azul de tiazolilo): se sembraron células cultivadas en fase exponencial en placas de 96 pocillos a  $0,5 \times 10^6$  células/ml y se trataron con 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5) a las dosis de 0,5, 1,5, 10, 20, 50 y 100  $\mu\text{M}$ . Después de 24 h o 48 h, se añadió reactivo MTT a cada pocillo, se incubaron durante 2 h y las placas se leyeron en un Lector de Microplacas Multi-Modo Synergy-HT (Biotek). El  $\text{GI}_{50}$  (concentración de fármaco necesaria para reducir el crecimiento celular en un 50 %) se calculó a partir de los valores citotóxicos obtenidos mediante la incubación de las células con las dosis indicadas del fármaco usando el software GraphPad Prism versión 4.0.

El análisis de las moléculas de señalización de activación del receptor de células B (BCR) se realizó mediante Transferencia de Western y citometría de flujo. Se hicieron extractos de proteínas totales en Triton X-100 al 1 % más proteasa e inhibidores de fosfatasa a partir de células tratadas con un intervalo de dosis del compuesto indicado (0,1, 1, 5 y 10  $\mu\text{M}$ ). Estos lisados de células se resolvieron mediante SDS-PAGE convencional (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio), se transfirieron a membranas de PVDF (difluoruro de polivinilideno) y se incubaron durante la noche con los anticuerpos primarios indicados (pSyk, pLyn y  $\beta$ -actina) seguidos de anticuerpos marcados con peroxidasa de rábano picante (HRP) secundarios emparejados por especies. Se desarrolló quimioluminiscencia añadiendo reactivo ECL (quimioluminiscencia potenciada) y la señal se capturó en un dispositivo LAS4000 usando el software Image Gauge (Fujifilm). La cantidad intracelular de FosfoY223-Btk se determinó por tinción inmunológica con un anticuerpo anti-fosfoY223-Btk-PE (clon N35-86), usando PE isotipo K de IgG1 como control negativo (BD Biosciences). Después de los diferentes tratamientos, las células ( $5 \times 10^5$ ) se fijaron en paraformaldehído al 4 % en PBS (15 min, 4 °C), se permeabilizaron con metanol frío (10 min, -20 °C), se lavaron con PBS que contenía BSA al 1 % y se incubaron con los anticuerpos indicados a temperatura ambiente durante 15 min. Por último, las células se lavaron con PBS que contenía BSA al 1 %, se resuspendieron en 500  $\mu\text{l}$  de PBS y se analizaron por citometría de flujo en un citómetro de enfoque acústico Attune (Life Technologies). La relación de fluorescencia media (MFIR, del inglés *Mean Fluorescence Ratio*) entre la intensidad de fluorescencia media de la señal de Btk-PE y el control isotópico se calculó después para las afecciones tanto tratadas como no tratadas. Estas MFIR después se refirieron al control sin tratar (r).

### Resultados

Actividad antitumoral de un compuesto de Fórmula (I) en líneas celulares de linfomas no Hodgkin que implica la inhibición de cinasas relacionadas con el receptor de células B (BCR): la actividad de un compuesto de Fórmula I, 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5), contra un panel de 20 líneas celulares de LNH se evaluó mediante el ensayo MTT. Las células se expusieron durante 24 h o 48 h a dosis crecientes del compuesto y se calcularon los valores de  $\text{GI}_{50}$  representados en la Figura 1. El compuesto mostró una actividad antiproliferativa comparable a las 24 h y 48 h en las líneas celulares sometidas a ensayo, variando  $\text{GI}_{50}$  de 1,3 a 6,9  $\mu\text{M}$  (media = 4,3) a las 24 h y de 1,4 a 7,2  $\mu\text{M}$  (media = 3,6) a las 48 h. La Tabla 3 muestra el Intervalo detallado de valores de  $\text{GI}_{50}$  para cada patología.

Tabla 3. Valores medios de  $\text{GI}_{50}$  de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5) en líneas celulares de LCM, LLC, LF y LDCBG a las 24 y 48 horas.

	LCM (n = 9 líneas celulares)	LLC (n = 3 líneas celulares)	LF (n = 4 líneas celulares)	LDCBG (n = 4 líneas celulares)
$\text{GI}_{50}$ medio a las 24 h ( $\mu\text{M}$ )	3,6 (Intervalo: 1,3-5,9)	5,9 (Intervalo: 5,3-6,8)	3,7 (Intervalo: 2,6-4,9)	5,4 (Intervalo: 4,3-6,9)
$\text{GI}_{50}$ medio a las 48 h ( $\mu\text{M}$ )	3,0 (Intervalo: 2,2-3,6)	4,9 (Intervalo: 4,5-5,5)	2,7 (Intervalo: 1,4-4,4)	5,0 (Intervalo: 3,8-7,2)

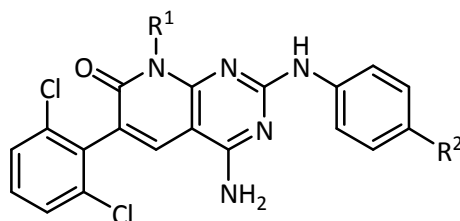
Para evaluar adicionalmente el efecto inhibitor de la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5) sobre la actividad de las cinasas de BCR, se expuso un conjunto de 4 líneas celulares representativas de cada entidad durante 6 h a dosis aumentadas de 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5) y se analizaron los contenidos celulares en fosfo-Syk y fosfo-Lyn mediante SDS-PAGE y transferencia Western con anticuerpos específicos, usando  $\beta$ -actina como control de carga. La Figura 2 muestra que el compuesto inhibió la fosforilación de Syk y Lyn después de 6 h de tratamiento en las 4 líneas celulares analizadas y de una manera dependiente de la dosis. La inhibición de la fosforilación por la 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (Ejemplo 5) ya fue detectable a una dosis de 1  $\mu\text{M}$ , significativamente potenciada a 5  $\mu\text{M}$  y casi completa a 10  $\mu\text{M}$ . Para la evaluación de los niveles de proteína fosfo-Btk, se trataron

5 líneas celulares como anteriormente con una dosis de 5  $\mu$ M del compuesto y se tiñeron con un anticuerpo marcado con ficoeritrina (PE) anti-fosfo-Btk seguido del análisis por citometría de flujo. La Figura 3 muestra que la regulación negativa de fosfo-Btk fue variable pero constante entre las líneas celulares expuestas al compuesto, variando del 30 % (en las células UPN-1) al 60 % (en las células JVM-13 y DoHH-2), basándose en la disminución de las relaciones de intensidad de fluorescencia media.

10 En conjunto, estos resultados indican que un compuesto de Fórmula (I) ejerce una actividad antitumoral dependiente de la dosis en células de LCM, LLC, LF y LDCBG, en el intervalo micromolar, y que este efecto está relacionado con la inhibición de la fosforilación de cinasas relacionadas con el BCR.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

- H;
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano y F;
- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- heterociclilo saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- heterocicliil-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el heterocicliil es un sistema de anillo saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S como se han definido anteriormente, y en el que el heterocicliil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;
- heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarboniloxi, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

- 5 - heteroaril-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 14 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

H; Cl, Br, I; -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y -OR<sup>5</sup>;

donde R<sup>3</sup> es H y R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

- 20 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, saturado o parcialmente saturado, monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;

25 R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano y F; aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> en el que el resto arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, F, Cl, Br, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinito C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 50 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir y aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir.

- 55 4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo y bencilo.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H; Br; -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>;
- 60 en el que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos en el sistema de anillo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O, y que está opcionalmente sustituido con uno,
- 65

dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ciano y F.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H; Br; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; y -OR<sup>5</sup>; en el que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y pirrolidinilo; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y pirrolidinilo.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>5</sup>; en el que R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> es -alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo.

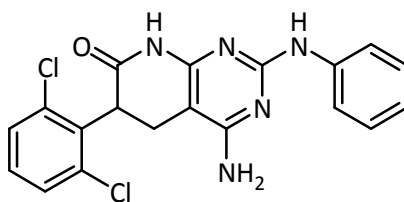
8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 4-amino-8-bencil-6-(2,6-diclorofenil)-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 4-amino-2-(4-bromofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetilamino)-fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
- 4-amino-6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-2-(4-(2-morfolinoetoxi)-fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
- 4-amino-2-(4-aminofenilamino)-6-(2,6-diclorofenil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

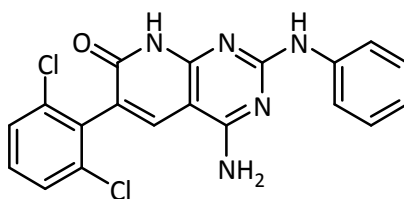
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

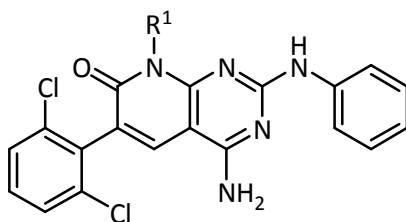
con un agente de deshidrogenación para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia);

b) cuando en el compuesto de fórmula (I) R<sup>1</sup> es diferente de H, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) en

presencia de una base con un compuesto  $R^1$ -GS, en el que GS se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br, I, O-tosilo y O-triflato, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib)

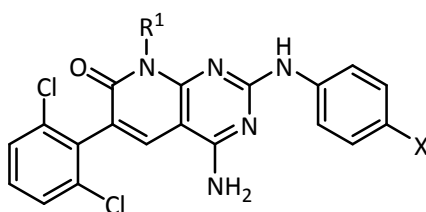


5

(Ib);

c) cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^2$  es diferente de H, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) con un agente de halogenación para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic)

10

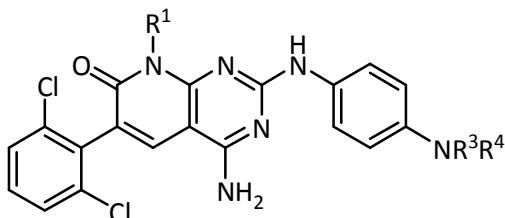


(Ic)

15 en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br y I;

y

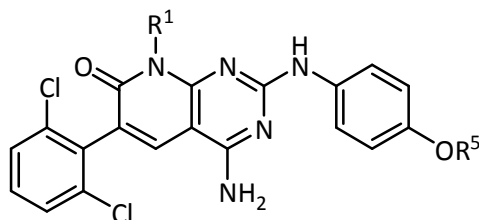
20 d) cuando en el compuesto de fórmula (I)  $R^2$  no es ni H ni X, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br y I, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) en presencia de un catalizador de cobre con un compuesto  $R^3R^4$ -NH para proporcionar un compuesto de fórmula (Id)



25

(Id),

o hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) con un compuesto  $R^5$ -OH para proporcionar un compuesto de fórmula (Ie)



30

(Ie);

en la que

35

$R^1$ - $R^5$  son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el agente de deshidrogenación de la etapa a) se selecciona entre el grupo que consiste en  $MnO_2$  activado, NaH en dimetilsulfóxido,  $Na_2SO_3$  en dimetilsulfóxido, 2,3-

dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en diclorometano y Pd sobre carbono en ácido acético.

5 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que el agente de halogenación de la etapa c) es un agente de bromación seleccionado entre el grupo que consiste en Br<sub>2</sub> en ácido acético y N-bromosuccinimida en ácido acético.

10 12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el catalizador de cobre de la etapa d) es Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, y la etapa d) se realiza en presencia de una base y un ligando seleccionado entre el grupo que consiste en L-prolina, etilenglicol, N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina y N,N-dietilsalicilamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 14. Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como un medicamento.

20 15. Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de un linfoma no-Hodgkin.

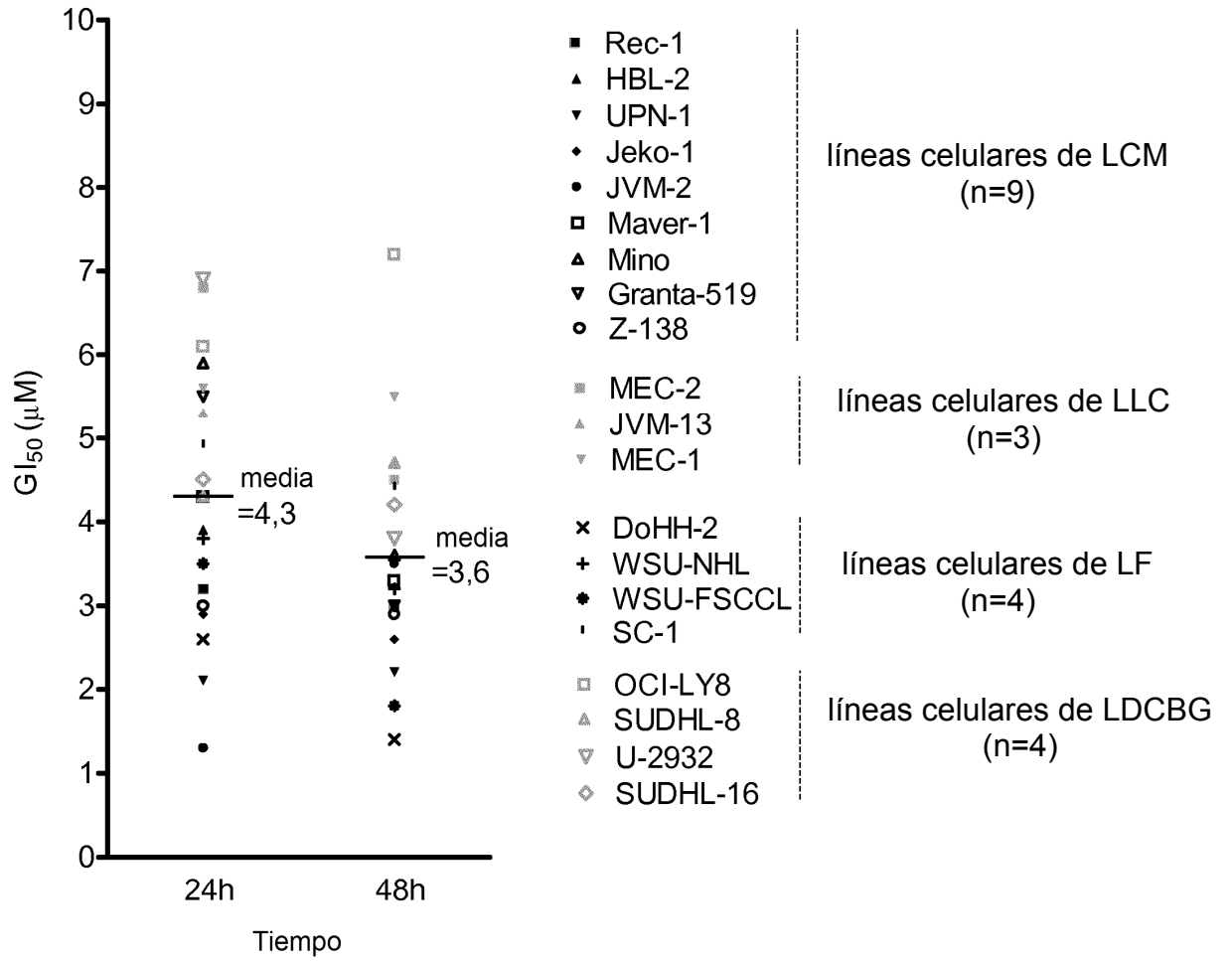


FIG. 1

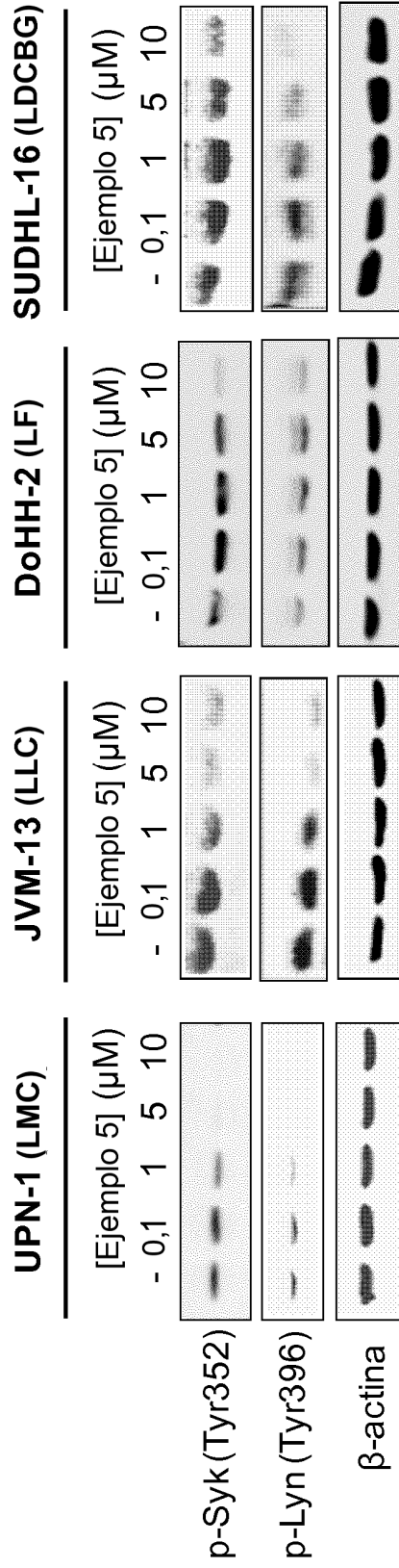


FIG. 2

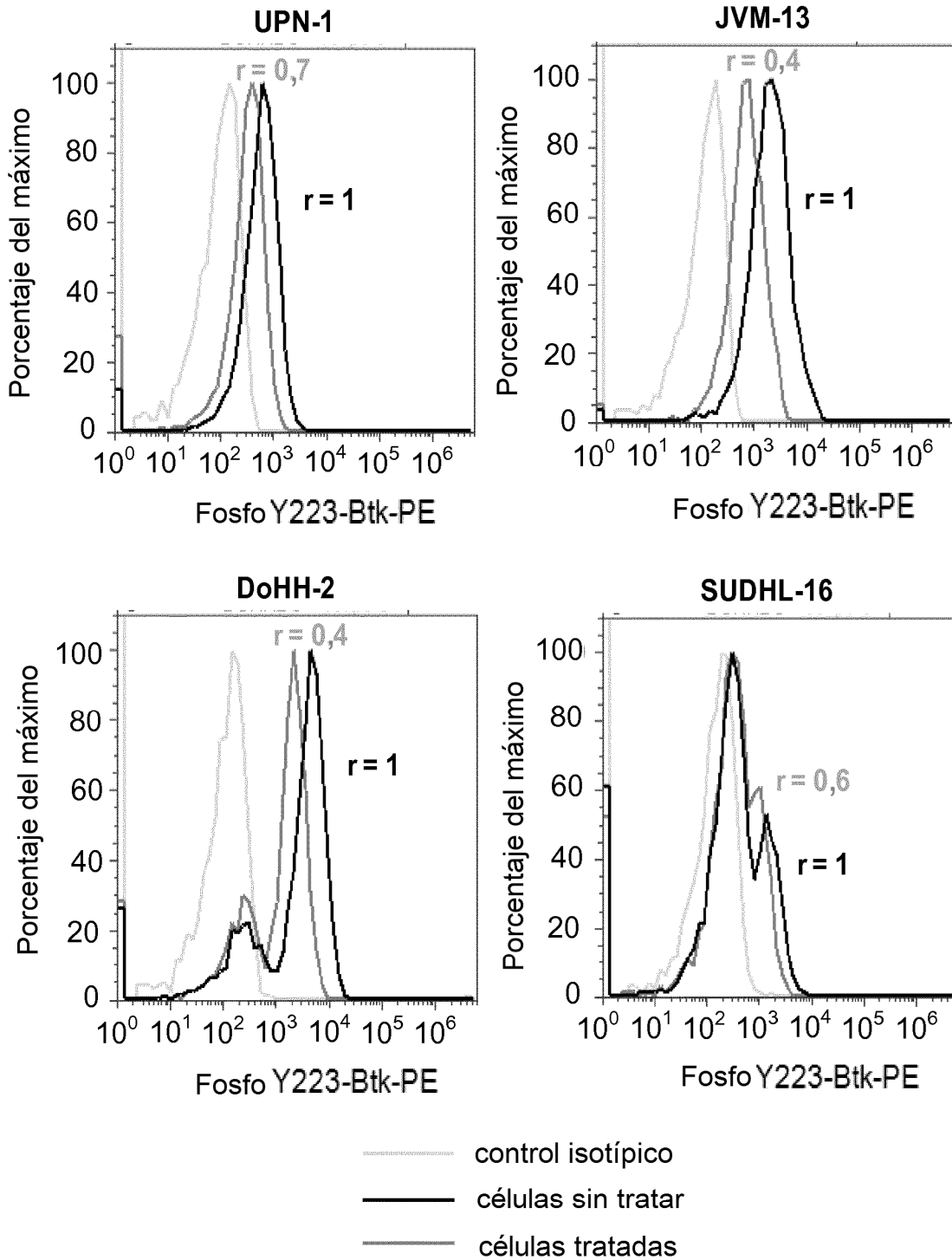


FIG. 3