

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 828**

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: **12.03.2014** **PCT/US2014/024998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14768099 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2970211**

54 Título: **Inhibidores de histona desmetilasa**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361791406 P

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

30.11.2017

73 Titular/es:

QUANTICEL PHARMACEUTICALS INC (100.0%)
9393 Towne Centre Drive Suite 110
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

KANOUNI, TOUFIKE;
STAFFORD, JEFFREY ALAN;
VEAL, JAMES MARVIN y
WALLACE, MICHAEL BRENNAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 644 828 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de histona desmetilasa

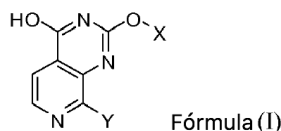
Antecedentes de la invención

5 Existe una necesidad en la técnica por un tratamiento eficaz para el cáncer y enfermedades neoplásicas. El documento WO2012052390 divulga inhibidores de la histona desmetilasa.

Breve resumen de la invención

10 En la presente invención se proporcionan compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los presentes compuestos y composiciones son útiles para la inhibición de la histona desmetilasa. Además, los presentes compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento de cáncer, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares. Los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos descritos en la presente memoria se basan en un sistema de anillos de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido que porta un grupo hidroxilo en la posición 4 y un sustituyente basado en oxígeno en la posición 2. El sustituyente en la posición 8, en diversas realizaciones, se selecciona entre una amplia variedad de grupos, tales como, pero sin limitarse a, hidrógeno, alquilo, arilo, carbociclilo y similares.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

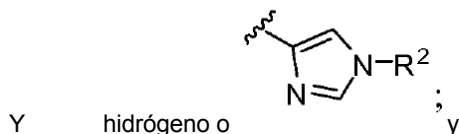


en la que,

X es alquilo, o -L-R¹;

20 L es un enlace, o alquilenos C₁-C₆;

R¹ es carbociclilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo;



R² es alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o carbociclilalquilo.

25 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización proporciona un método *in vitro* para inhibir una enzima histona desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona desmetilasa con un compuesto de Fórmula (I).

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para tratar el cáncer.

Descripción detallada de la invención

30 Tal como se utiliza aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un, uno, una", "y" y "el, la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica, etc. Cuando se usan intervalos para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el mismo. El término "aproximadamente" al referirse a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico puede variar entre 1% y 15% del número indicado o intervalo numérico. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras determinadas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos aquí, puedan "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Definiciones

Como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado a continuación.

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

5 "Ciano" se refiere al radical -CN .

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxa" se refiere al radical -O- .

"Oxo" se refiere al radical =O .

"Tioxo" se refiere al radical =S .

10 "Imino" se refiere al radical =N-H .

"Oximo" se refiere al radical =N-OH .

"Hidrazino" se refiere al radical =N-NH_2 .

15 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{13}$). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C_1). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_{15}$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_5\text{-C}_8$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_5$). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (isopropilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo) 2-metilpropilo (iso-butilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

25 "Alcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo , donde alquilo es una cadena alquímica como se ha definido anteriormente.

40 "Alquenilo" se refiere a un grupo de radicales de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$ (donde t es 1 o 2), $\text{-S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2) y $\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

50 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a , -SR^a , -OC(O)-R^a , $\text{-N(R}^a)_2$, -C(O)R^a , -C(O)OR^a , $\text{-C(O)N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$, $\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$, $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$, $\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$ (donde t es 1 o 2), -

$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, constituido únicamente por carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenos se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenos o a través de cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. En ciertas realizaciones, un alquilenos comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1-C_8). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1-C_5). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1-C_4). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1-C_3). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1-C_2). En otras realizaciones, un alquilenos comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenos C_1). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_5-C_8). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_2-C_5). En otras realizaciones, un alquilenos comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenos C_3-C_5). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico o multicíclico aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico o multicíclico aromático contiene solamente hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos es totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π $(4n+2)$ cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del que se derivan grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquilenos, alquilenos, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificado, y R^c es una cadena de alquilenos o alquilenos lineal o ramificada y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -arilo, donde R^c es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquilenos" se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo, donde R^d es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquilenos está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquilenos del radical aralquilenos está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilenos.

"Aralquilenos" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, donde R^e es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquilenos está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena de alquilenos del radical aralquilenos está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquilenos.

"Aralcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de cadena de alquilenos del radical aralcoxi está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralcoxi está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. El carbociclilo puede estar saturado (es decir, sólo contiene enlaces C-C únicos) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo totalmente saturado se denomina también "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado se denomina también "cicloalqueno". Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se especifique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, opcionalmente aralquilo opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) and $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o un enlace recto o cadena ramificada de alqueno o alquenoileno, y R^c es una cadena de alqueno o alquenoileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ carbociclilo donde R^c es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. La cadena de alqueno y el radical carbociclilo está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

"Carbocicilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente. La cadena de alqueno y el radical carbociclilo está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluorados, como se definen anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está saturado parcial o totalmente. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) and $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alquenoileno lineal o ramificada y R^c es una cadena de alqueno o alquenoileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de

un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

5 "C-heterociclilo" o "heterociclilo unido en C" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

10 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

15 "Heterociclilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

20 "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en la presente memoria, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, trícíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π ($4n+2$) cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo está opcionalmente oxidado. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d] tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4] oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftauranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, 35 dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, iso indolilo, indolinilo, isoquinolinilo, indolizino, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a, 7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5] tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pidrinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término heteroarilo incluya radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, 50 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) and $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificado, y R^c es una cadena de alquileo o alqueno lineal o ramificado y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

60 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los radicales heteroarilo.

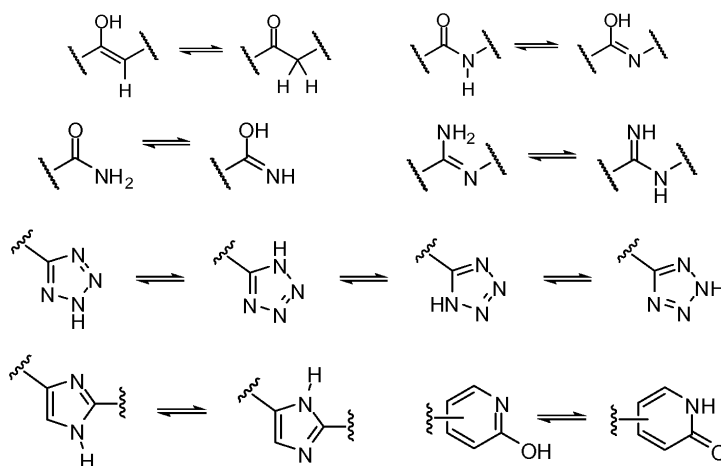
"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden producir lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente invención se contemplen en esta descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces dobles de alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta descripción incluya ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Asimismo, se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautómeras. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace alqueno. El término "isómero posicional" se refiere a isómeros estructurales aproximadamente de un anillo central, tales como isómeros orto, meta y para alrededor de un anillo bencénico.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí pueden, en ciertas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en las que sea posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un suceso o circunstancia descrito posteriormente puede o no producirse y que la descripción incluye instancias cuando se produce el suceso o circunstancia y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, arilo opcionalmente sustituido significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos descritos en la presente memoria pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos

hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos de sales incluyen por lo tanto sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos pueden prepararse poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con las cuales un experto en la técnica es familiar.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N-N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodanilina, N-metilglucamina, glucosamina, N-dimetilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., citado anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, se usan indistintamente "tratamiento" o "tratar", o "paliación" o "mejoría". Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afligido con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya podido establecer un diagnóstico de esta enfermedad.

Se entiende que "profármaco" indica un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente memoria. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

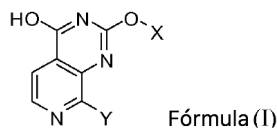
Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Americana y Pergamon Press, 1987.

También se entiende que el término "profármaco" incluye cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describen en el presente documento, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto activo parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato y derivados de benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos

Se describen en la presente memoria compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

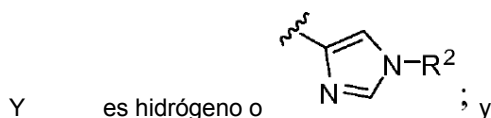


en la que,

X es alquilo, o L-R¹;

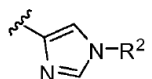
5 L es un enlace, o alquileo C₁-C₆

R¹ es carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo;



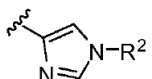
R² es alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o carbociclilalquilo

10 Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que Y es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que Y es



Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es alquilo y Y es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es alquilo y Y es

15



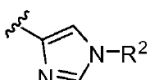
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo es un alquilo C₁-C₆. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente fluorado. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino o dialquilamino. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -NHCOR³, -NHCO₂R³, -NHCONHR³, -N(R⁴)COR³, -N(R⁴)CO₂R³, -N(R⁴)CONHR³, -N(R⁴)CON(R⁴)R³, -NHSO₂R³, o -NR⁴SO₂R³, en donde cada R³ se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, y cada R⁴ es un alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -CONH₂, -CONHR³, -CON(R³)₂, -COR³, -SO₂NH₂, -SO₂NHR³, -SO₂N(R³)₂, o -SO₂R³, en donde cada R³ se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

20

25

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es -L-R¹. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es -L-R¹ y Y es hidrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es -L-R¹ y Y es

30



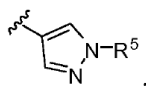
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un enlace.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un enlace y R¹ es carbociclilo. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que L es un enlace. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R¹ es heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un enlace. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R¹ es arilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el arilo es un grupo fenilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el fenilo está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la

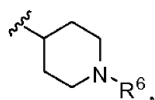
35

que el fenilo está sustituido con al menos un sustituyente alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el fenilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, arilo, amino, alquilamino, arilamino, o dialquilamino. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el fenilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado de $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, NHCONHR^3 , $-\text{N(R}^4\text{)COR}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CO}_2\text{R}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CONHR}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)R}^3$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$, or $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, en donde cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo y cada R^4 es un alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el fenilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CON(R}^3\text{)}_2$, $-\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^3\text{)}_2$, o $-\text{SO}_2\text{R}^3$, donde cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el fenilo está sustituido con un grupo seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un enlace y R^1 es heteroarilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el heteroarilo es un grupo seleccionado entre bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo o tiofenilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un sustituyente halógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un sustituyente alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, arilo, amino, alquilamino, arilamino, o dialquilamino. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCONHR}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)COR}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CO}_2\text{R}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CONHR}^3$, $-\text{N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)R}^3$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$, or $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, en donde cada R^3 se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo y cada R^4 es un alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{CON(R}^3\text{)}_2$, $-\text{COR}^3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^3\text{)}_2$, o $-\text{SO}_2\text{R}^3$, donde cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo heteroarilo está sustituido con un grupo seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el heteroarilo es un pirazolilo que tiene la estructura



en la que R^5 es un grupo seleccionado de alquilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo, aralquilo o heteroarilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo R^5 es un alquilo C_1 - C_6 , opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_1 - C_4 , amino, alquilamino C_1 - C_4 , dialquilamino C_1 - C_4 , piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el grupo R^5 es un heterociclilo seleccionado de 4-tetrahidropirranilo, 1-morfolinilo o 4-piperidinilo que tiene la estructura



en la que R^6 es un $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONHR}^7$ o $-\text{SO}_2\text{R}^7$, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, o heterociclilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que X es $-\text{L-R}^1$. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un alquilenilo C_1 - C_6 . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que L es un alquilenilo C_1 - C_4 . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es carbociclilo de 3 a 7 miembros. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es fenilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es un heterociclilo que contiene oxígeno de 4 a 6 miembros.

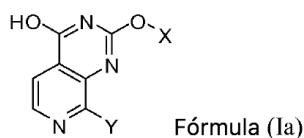
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^2 es alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo es metilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo es alquilo C_2 - C_4 . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente fluorado. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^2 es heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^2 es heterocicliclilo.

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el heterociclilo es un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene oxígeno o nitrógeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el heterocicliclilo consiste en un heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene oxígeno o nitrógeno, y un alquilenilo C_1 - C_3 .

Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que R^2 es carbociclilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (I), en la que el carbociclilalquilo consiste en un carbociclilo de 3 a 7 miembros y un alquileo C_1-C_3 .

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

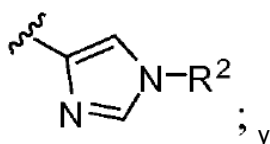


en la que,

X es $-L-R^1$;

L es un enlace, o alquileo C_1-C_6 ;

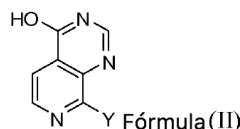
R^1 es heteroarilo sustituido con un grupo metileno que porta por lo menos un grupo arilo y al menos un grupo cicloalquilo;



Y es hidrógeno o

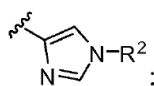
R^2 es alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o carbociclilalquilo.

No se incluye en la invención un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

Y es



y

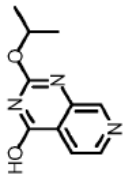
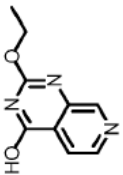
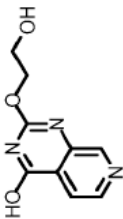
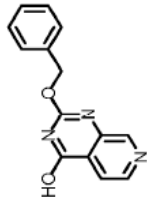
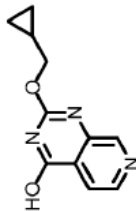
R^2 es alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o carbociclilalquilo.

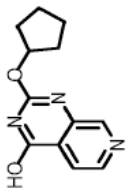
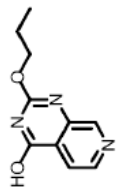
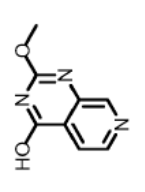
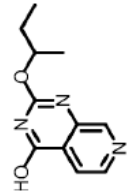
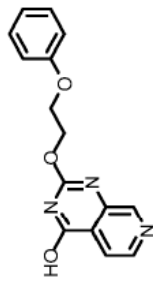
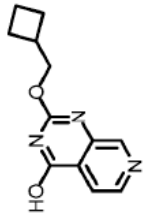
Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es metilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es alquilo C_1-C_4 . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que el alquilo está sustituido con al menos un sustituyente fluorado. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino, o dialquilamino. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre $-NHCOR^3$, $-NHCO_2R^3$, $-NHCONHR^3$, $-N(R^4)COR^3$, $-N(R^4)CO_2R^3$, $-N(R^4)CONHR^3$, $-N(R^4)CON(R^4)R^3$, $-NHSO_2R^3$, o $-NR^4SO_2R^3$, en donde cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, y cada R^4 es un alquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que el alquilo está sustituido con al menos un grupo seleccionado entre $-CONH_2$, $-CONHR^3$, $-CON(R^3)_2$, $-COR^3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, o $-SO_2R^3$, en donde cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es heterociclilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es heterociclilalquilo, y la porción alquileo del heterociclilalquilo es un alquileo C_1-C_4 . Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es heterociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo es un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno o al menos un átomo de oxígeno. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es carbociclilalquilo. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es carbociclilalquilo, y la porción alquileo del carbociclilalquilo es un alquileo

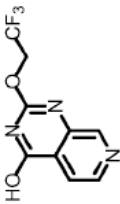
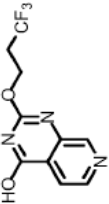
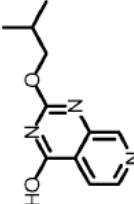
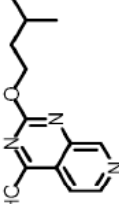
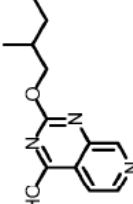
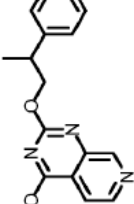
C₁-C₄. Otra realización proporciona el compuesto de Fórmula (II), en la que R² es carbociclilalquilo, y la porción carbociclilo del carbociclilalquilo es un carbociclilo de 4 a 7 miembros.

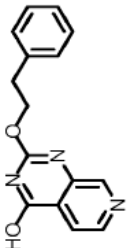
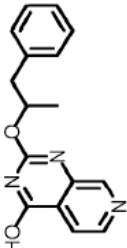
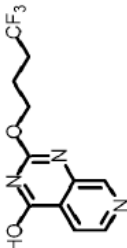
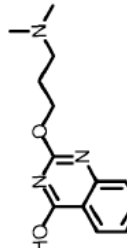
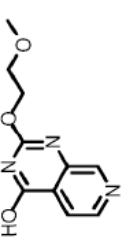
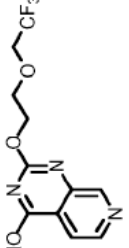
En algunas realizaciones, el compuesto descrito en la presente memoria tiene una estructura proporcionada en la Tabla 1.

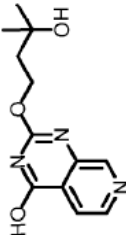
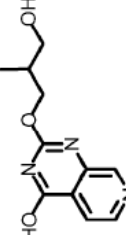
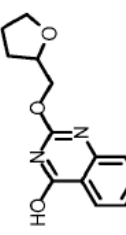
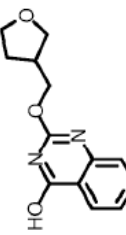
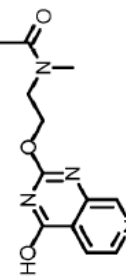
Tabla 1

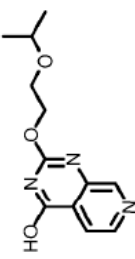
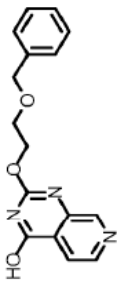
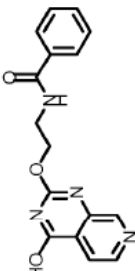
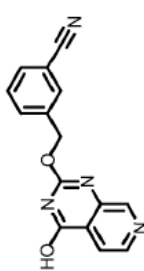
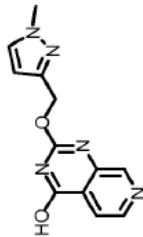
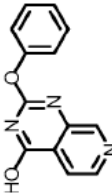
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
1		2-propan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
2		2-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
3		2-(2-hidroxi-etoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
4		2-fenilmetoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
5		2-(ciclopropilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona

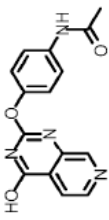
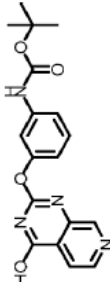
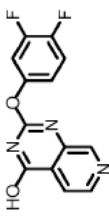
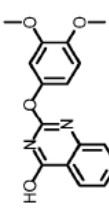
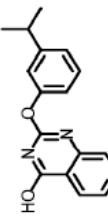
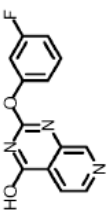
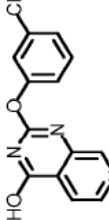
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
6		2-(ciclopentiloxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
7		2-propoxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
8		2-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
9		2-butan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
10		2-(2-fenoxietoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona
11		2-(ciclobutilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona

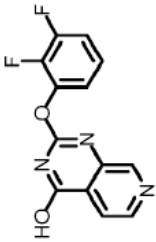
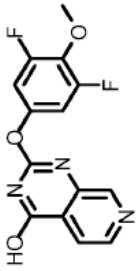
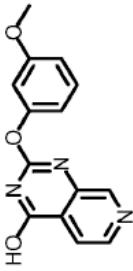
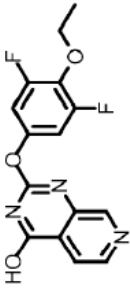
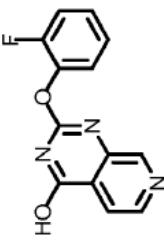
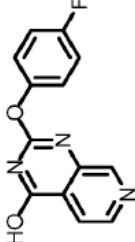
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
12		2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
13		2-(3,3,3-trifluoropropoxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
14		2-(2-metilpropoxi)pyrido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15		2-(3-metilbutoxi)pyrido[3,4-d]pirimidin-4-ol
16		2-(2-metilbutoxi)pyrido[3,4-d]pirimidin-4-ol
17		2-(2-fenilpropoxi)pyrido[3,4-d]pirimidin-4-ol

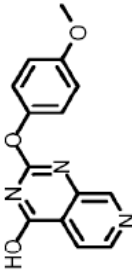
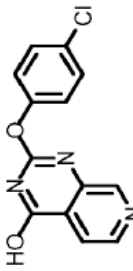
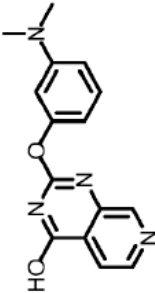
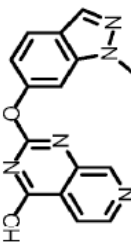
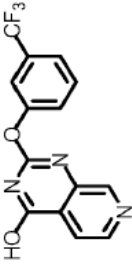
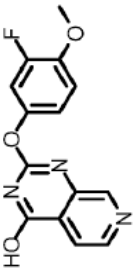
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
18		2-(2-feniletoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
19		2-(1-fenilpropan-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20		2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
21		2-[3-(dimetilamino)propoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
22		2-(2-metoxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
23		2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

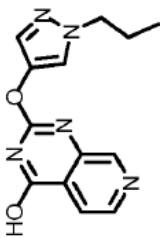
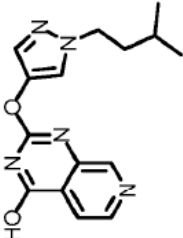
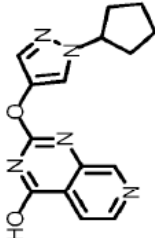
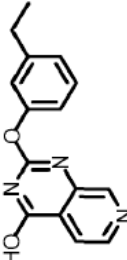
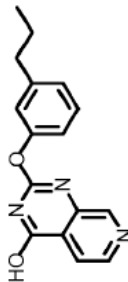
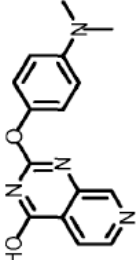
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
24		2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25		2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
26		2-(oxolan-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
27		2-(oxolan-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
28		N-[2-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxietil]-N-metilacetamida

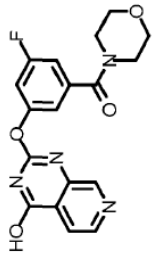
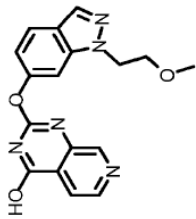
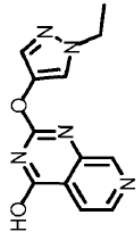
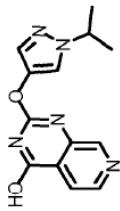
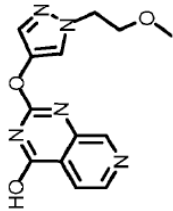
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
29		2-(2-(propan-2-yl)oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
30		2-(2-phenylmethoxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
31		N-[2-(4-hydroxypyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxyethyl]benzamide
32		3-[(4-hydroxypyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]benzonitrile
33		2-[(1-methylpyrazol-3-yl)methoxy]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
34		2-phenoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol

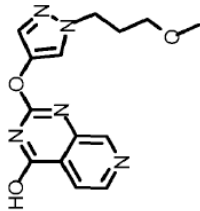
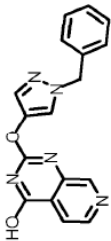
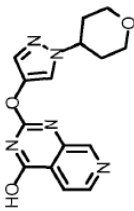
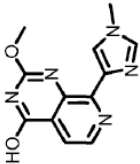
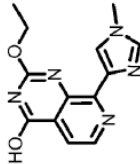
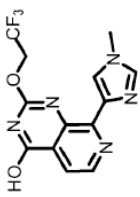
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
35		N-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]acetamida
36		N-[3-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]carbarnato de tero-butilo
37		2-(3,4-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
38		2-(3,4-dimetoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
39		2-(3-propan-2-ilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40		2-(3-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
41		2-(3-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

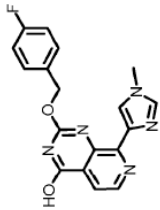
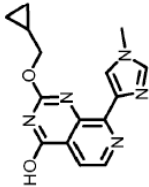
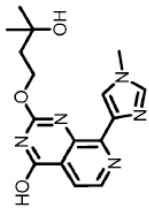
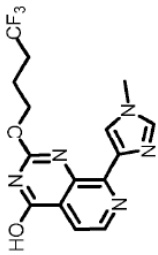
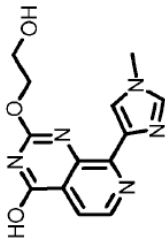
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
42		2-(2,3-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
43		2-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
44		2-(3-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45		2-(4-etoxi-3,5-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
46		2-(2-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
47		2-(4-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

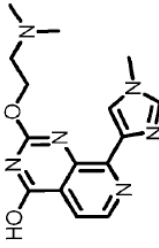
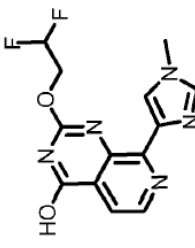
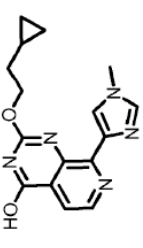
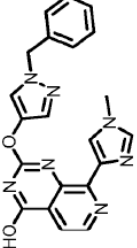
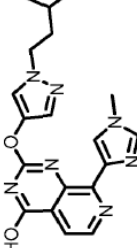
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
48		2-(4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
49		2-(4-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50		2-[3-(dimetilamino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
51		2-(1-metilindazol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
52		2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
53		2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

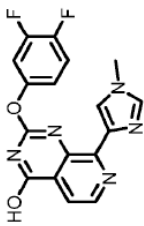
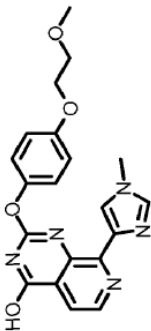
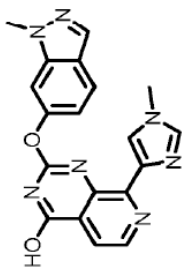
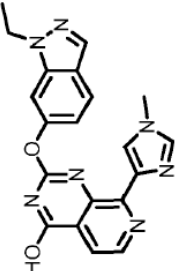
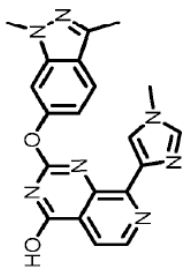
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
54		2-(1-propilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55		2-[(1-(3-metilbutil)pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
56		2-[(1-(1-ciclopentil)pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
57		2-(3-etilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
58		2-(3-propilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
59		2-[4-(dimetilamino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

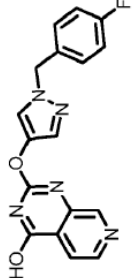
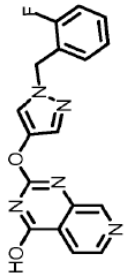
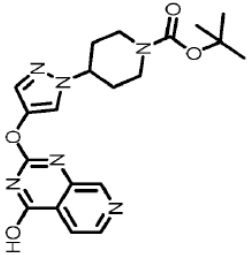
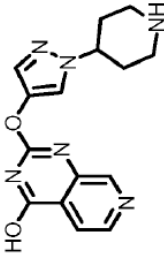
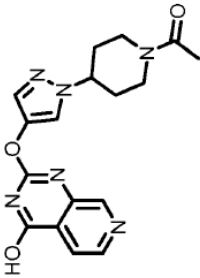
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
60		3-fluoro-5-(4-hidroxipirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-2-il)oxifenil-morfolin-4-ilmetanona
61		2-([1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
62		2-([1-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
63		2-([1-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
64		2-([1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol

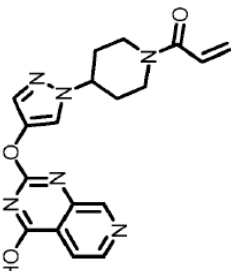
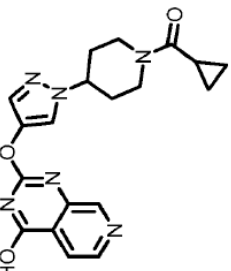
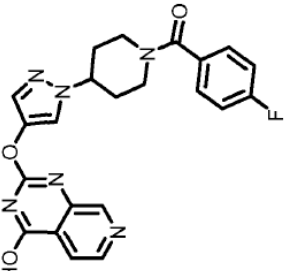
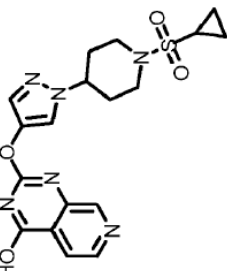
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
65		2-([1-(3-metoxipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
66		2-([1-(bencil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
67		2-([1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
68		2-metoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
69		2-etoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol
70		8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol

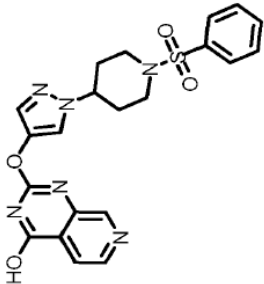
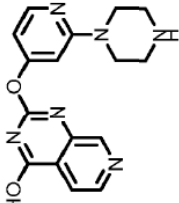
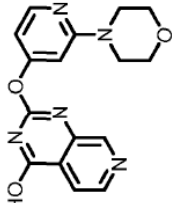
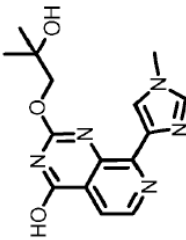
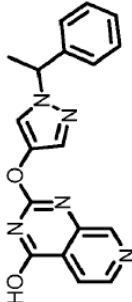
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
71		2-[(4-fluorobencil)oxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
72		2-(ciclopropilmetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
73		2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
74		8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
75		2-(2-hidroxietoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol

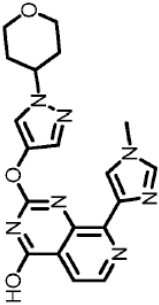
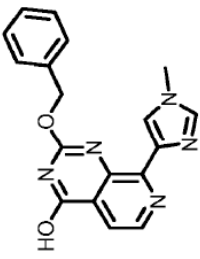
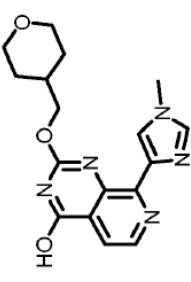
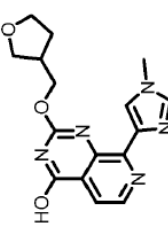
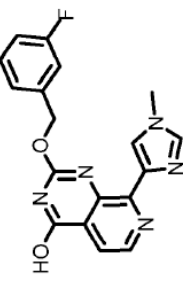
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
76		2-[2-(dimetilamino)etoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
77		2-(2,2-difluoroetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
78		2-(2-ciclopropiletoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
79		2-(1-bencilpirazol-4-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
80		2-[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

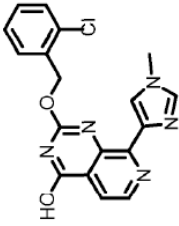
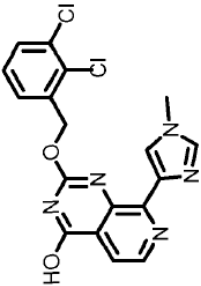
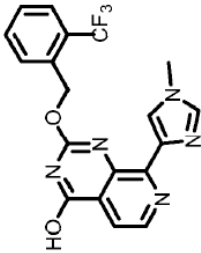
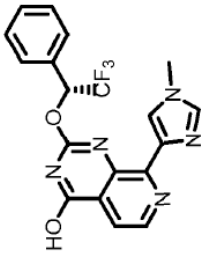
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
81		2-(3,4-difluorofenoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
82		2-[4-(2-metoxietoxi)fenoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
83		8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(1-metilindazol-6-il) oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
84		2-(1-etilindazol-6-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
85		2-(1,3-dimetilindazol-6-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

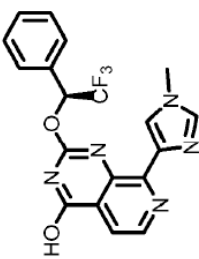
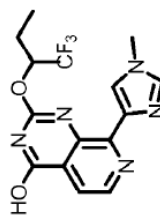
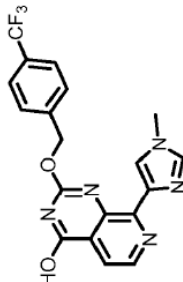
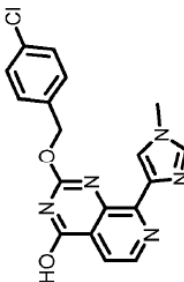
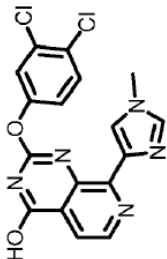
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
86		2-[1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
87		2-[1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
88		4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
89		2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
90		1-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]etanona

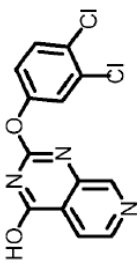
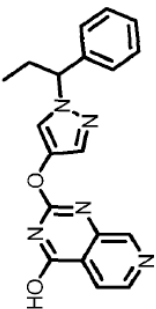
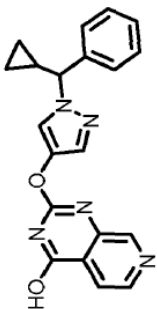
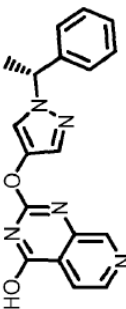
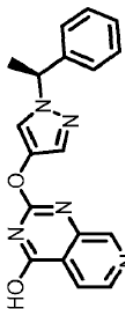
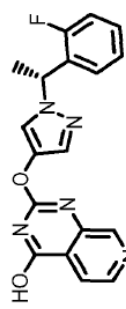
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
91		1-[4-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il] piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona
92		ciclopropil-[4-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]]metanona
93		(4-fluorofenil)-[4-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]]metanona
94		2-[1-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)pirazol-4-il] oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

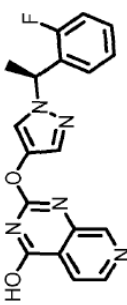
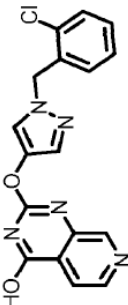
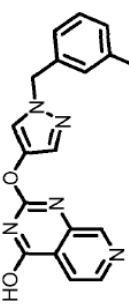
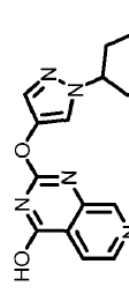
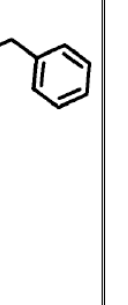
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
95		2-[1-[1-(benzenosulfonil)piperidin-4-yl]pirazol-4-yl] oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
96		2-(2-piperazin-1-ylpiridin-4-yl)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
97		2-(2-morfolin-4-ylpiridin-4-yl)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
98		2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-8-(1-metilimidazol-4-yl) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
99		1-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirazol

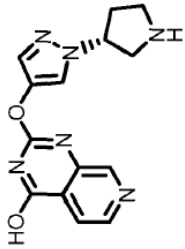
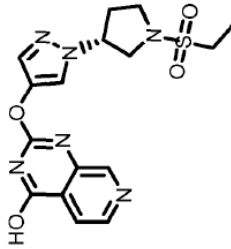
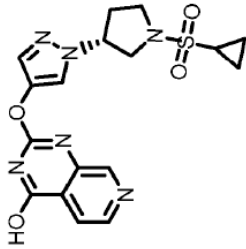
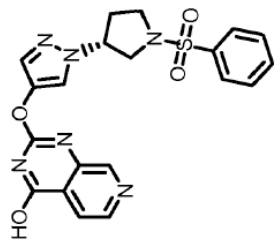
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
100		8-(1-metilimidazol-4-il)-2-[1-(oxan-4-il)pirazol-4-il] oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
101		8-(1-metilimidazol-4-il)-2-fenilmetoxipirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
102		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxan-4-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
103		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxolan-3-ilmetoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
104		2-[(3-fluorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

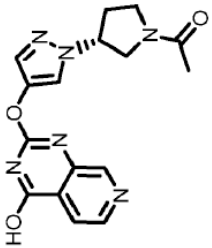
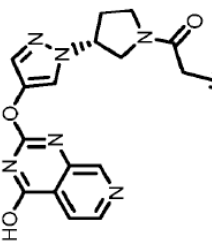
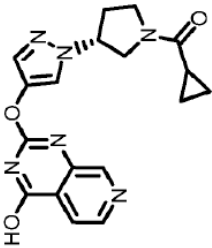
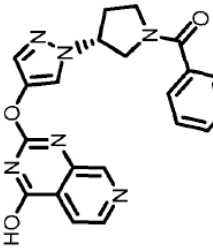
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
105		2-[(2-clorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
106		2-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
107		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(2-(trifluorometil)fenil) metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
108		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

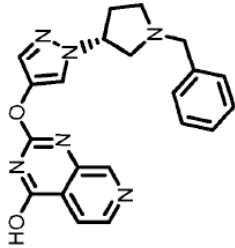
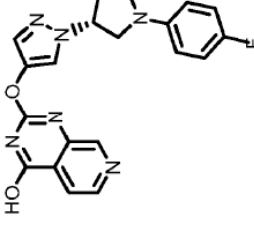
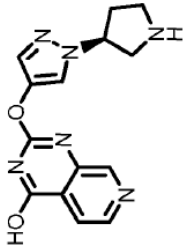
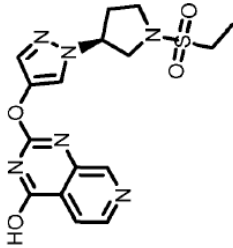
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
109		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletóx]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
110		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
111		8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[4-(trifluorometil)fenil] metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
112		2-[[4-clorofenil]metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
113		2-(3,4-diclorofenoxi)-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

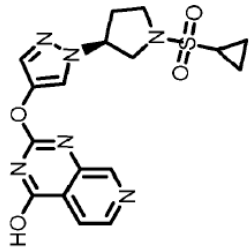
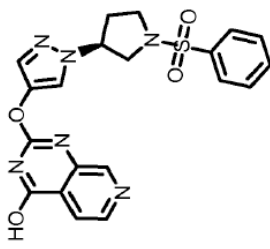
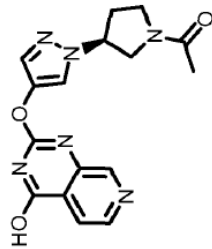
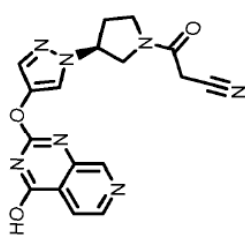
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
114		2-(3,4-diclorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
115		2-([1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
116		2-({1-[ciclopropil(fenil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
117		2-({1-[(1R)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
118		2-({1-[(1S)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido [3,4-d] pirimidin-4-ol
119		2-({1-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

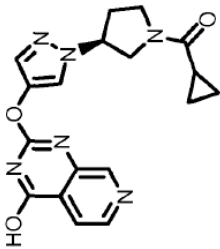
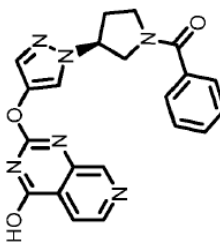
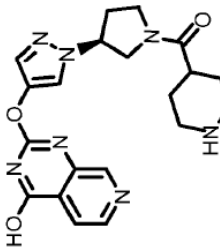
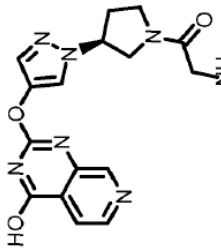
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
120		2-({1-[(1s)-1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
121		2-({1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
122		2-({1-[(3-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
123		2-({1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
124		2-({1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

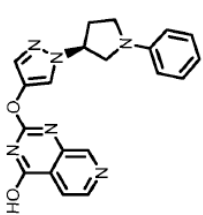
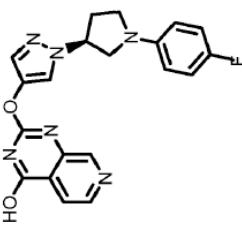
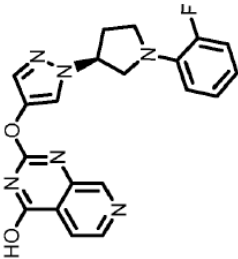
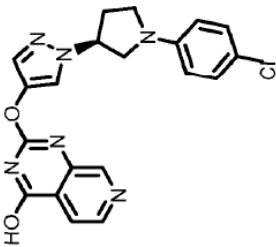
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
125		2-({1-[(3R)-pirolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
126		2-({1-[(3R)-1-(etanosulfonil)pirolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
127		2-({1-[(3R)-1-(ciclopropanosulfonil)pirolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
128		2-({1-[(3R)-1-(bencenosulfonil)pirolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol

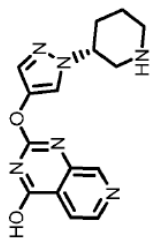
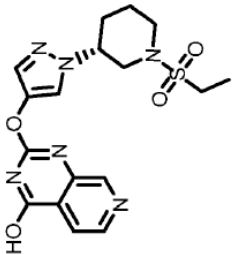
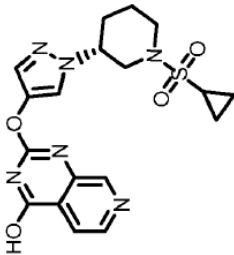
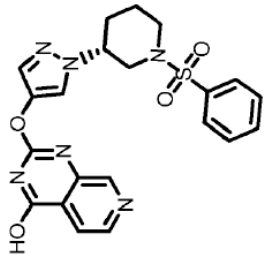
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
129		1-[(3R)-3-[4-[(4-hidroxi)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]etan-1-ona
130		3-[(3R)-3-[4-[(4-hidroxi)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo
131		2-[(1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonil]pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
132		2-[(1-[(3R)-1-benzolpirrolidin-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

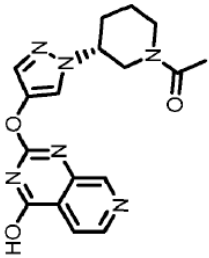
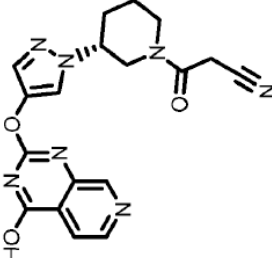
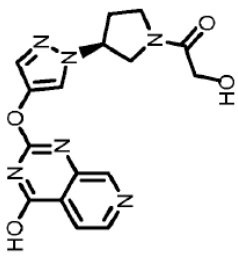
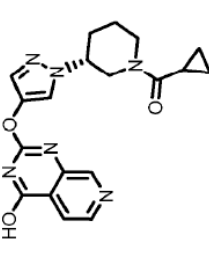
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
133		2-({1-[(3R)-1-benzylpirrolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
134		2-({1-[(3R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
135		2-({1-[(3S)-pirrolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
136		2-({1-[(3S)-1-(etanosulfonil)pirrolidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

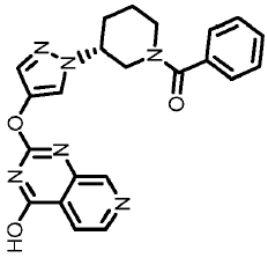
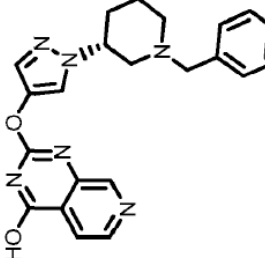
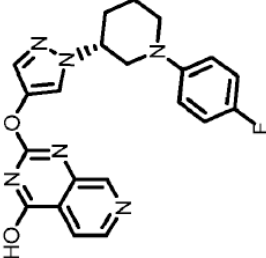
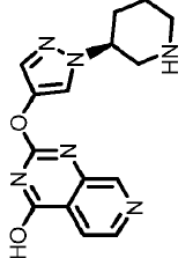
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
137		2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
138		2-({1-[(3S)-1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
139		1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]etan-1-ona
140		3-[(3S)-3-[4-({4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo

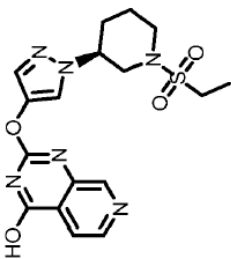
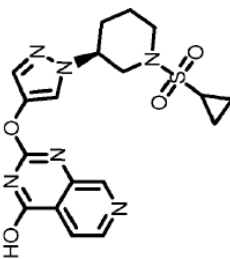
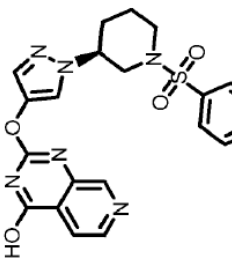
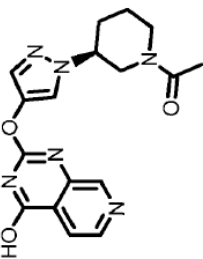
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
141		2-({1-[(3S)-1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
142		2-({1-[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
143		2-({1-[(3S)-1-(piperidine-4-carbonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
144		1-[(3S)-3-{4-[(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona

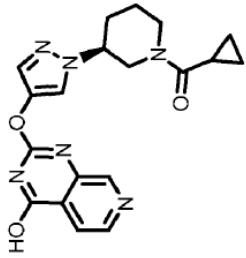
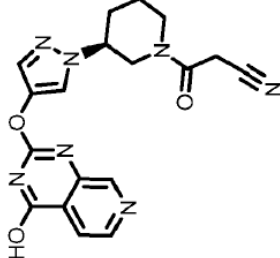
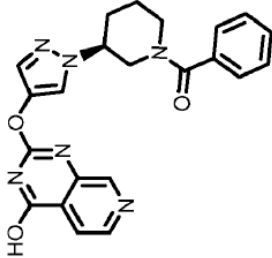
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
145		2-({1-[(3S)-1-phenylpyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
146		2-({1-[(3S)-1-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
147		2-({1-[(3S)-1-(2-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
148		2-({1-[(3S)-1-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol

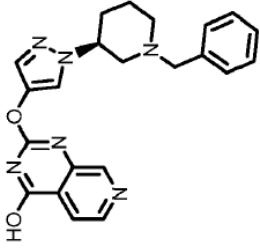
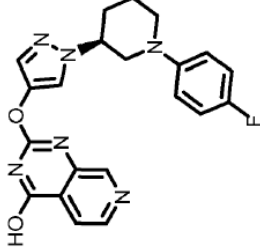
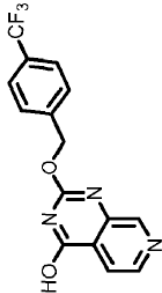
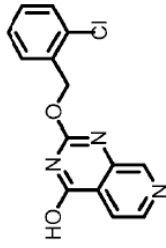
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
149		2-({1-[(3R)-piperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
150		2-({1-[(3R)-1-(etanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
151		2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
152		2-({1-[(3R)-1-(bencenosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

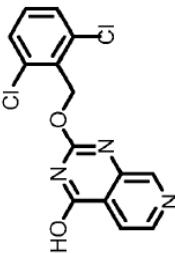
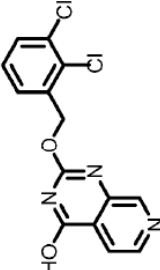
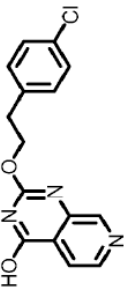
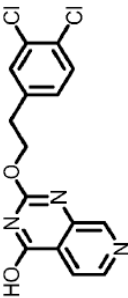
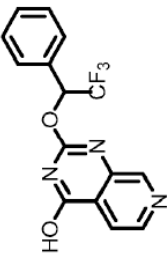
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
153		1-[(3R)-3-[4-({4-hidroxi}pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]etan-1-ona
154		3-[(3R)-3-[4-({4-hidroxi}pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo
155		2-hidroxi-1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi}pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]etan-1-ona
156		2-({1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonil]piperidin-3-il}-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

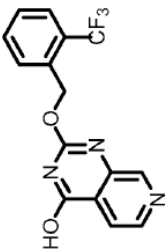
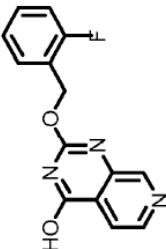
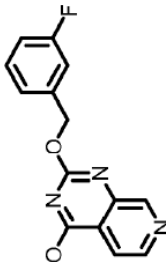
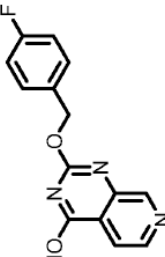
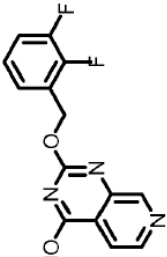
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
157		2-({1-[(3R)-1-benzoylpiperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
158		2-({1-[(3R)-1-benzoylpiperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
159		2-({1-[(3R)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
160		2-({1-[(3S)-piperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

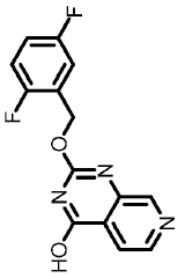
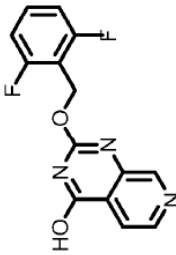
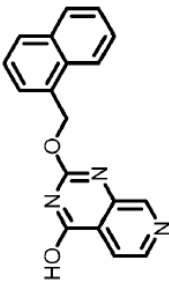
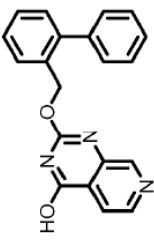
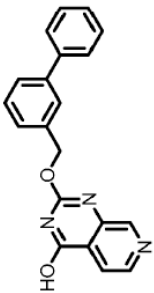
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
161		2-({1-[(3S)-1-(etanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
162		2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
163		2-({1-[(3S)-1-(bencenosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
164		1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi-1H-pirazol-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}etan-1-ona]

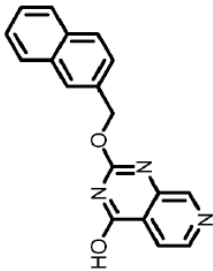
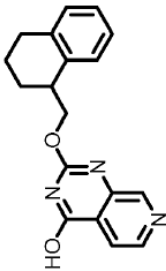
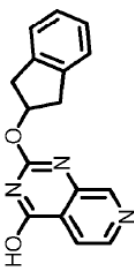
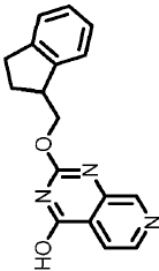
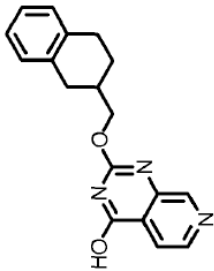
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
165		2-({1-[(3S)-1-ciclopropanocarbonilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
166		3-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi}pirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo
167		2-({1-[(3S)-1-benzoilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

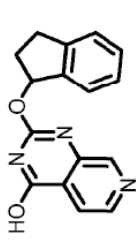
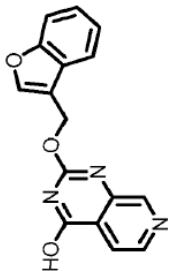
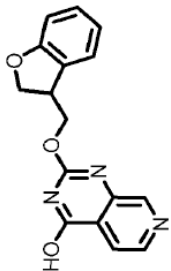
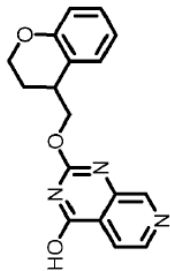
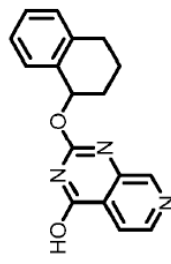
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
168		2-({1-[(3S)-1-benzylpiperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
169		2-({1-[(3R)-1-(4-fluorophenyl)piperidin-3-yl]-1H-pirazol-4-yl}oxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
170		2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol
171		2-[(2-chlorophenyl)methoxy]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol

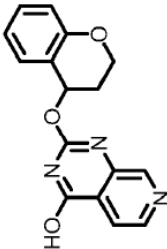
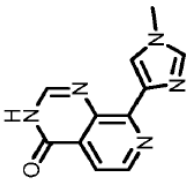
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
172		2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
173		2-[(2,3-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
174		2-[(2-(4-clorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
175		2-[(2-(3,4-diclorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
176		2-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
177		2-[(2-(trifluorometil)fenil)métoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
178		2-[(2-fluorofenil)métoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
179		2-[(3-fluorofenil)métoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
180		2-[(4-fluorofenil)métoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
181		2-[(2,3-difluorofenil)métoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
182		2-[(2,5-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
183		2-[(2,6-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
184		2-(naftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
185		2-[(2-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
186		2-[(3-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

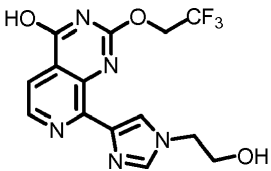
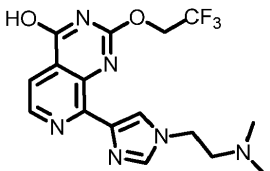
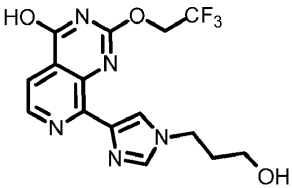
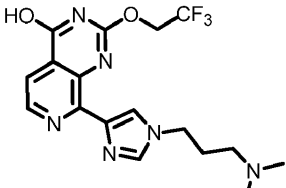
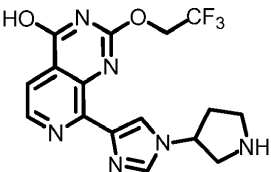
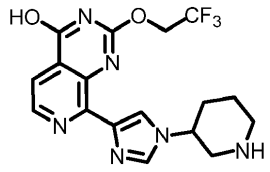
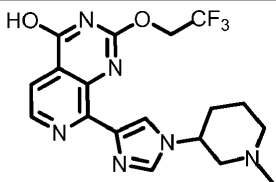
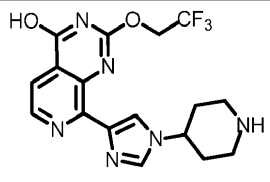
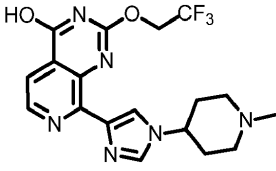
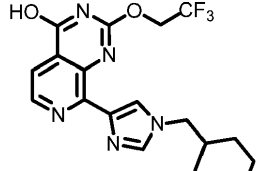
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
187		2-(naftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
188		2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
189		2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
190		2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
191		2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol

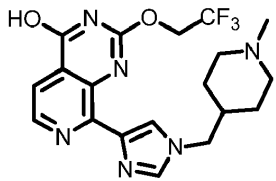
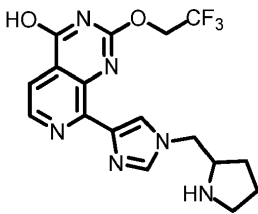
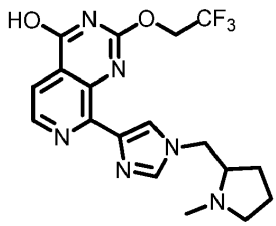
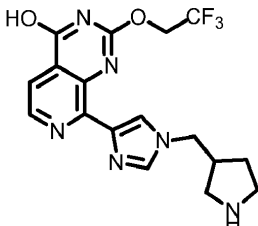
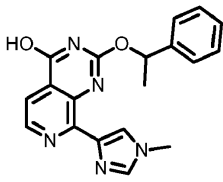
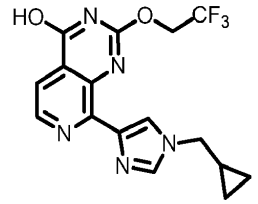
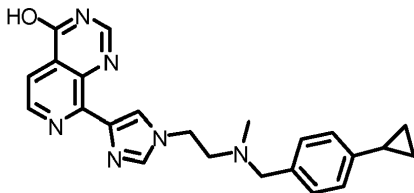
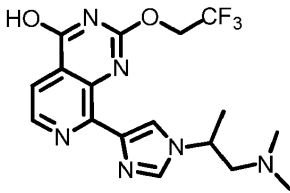
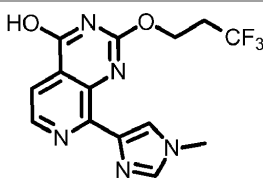
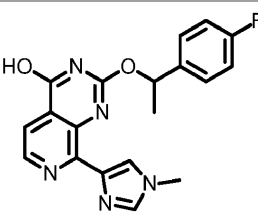
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
192		2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
193		2-(1-benzofuran-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
194		2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
195		2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-4-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
196		2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

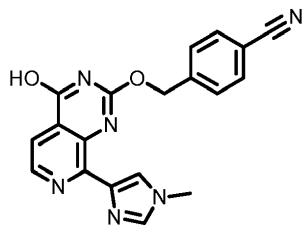
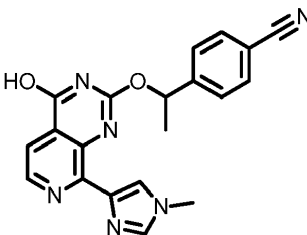
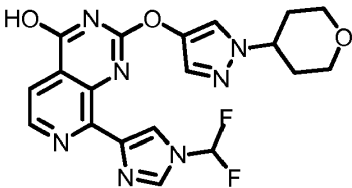
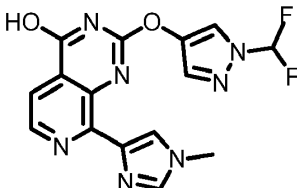
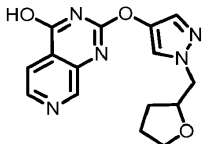
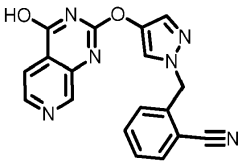
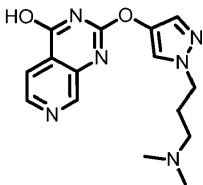
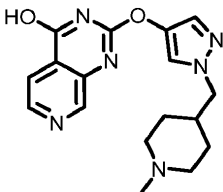
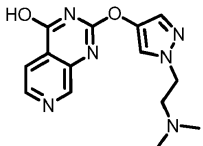
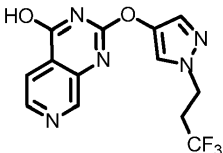
Ejemplo de Síntesis química	Estructura	Nombre
197		2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-iloxi)pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
198		8-(1-metilimidazol-4-il)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona

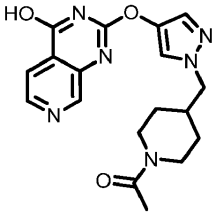
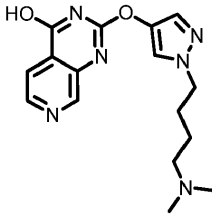
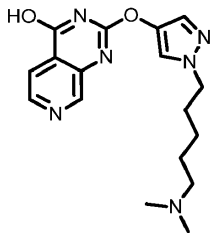
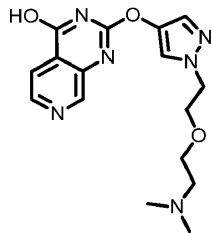
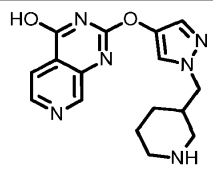
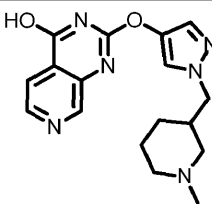
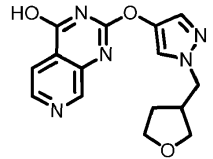
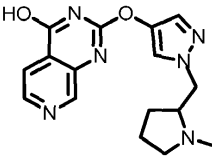
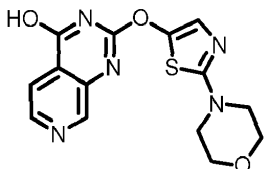
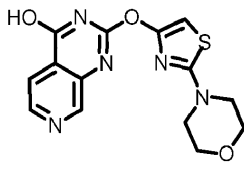
En algunas realizaciones, el compuesto divulgado en la presente memoria tiene una estructura suministrada en la Tabla 2

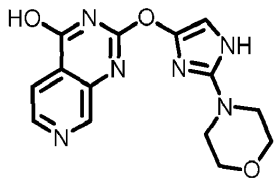
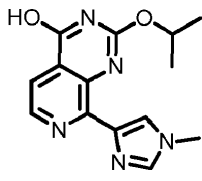
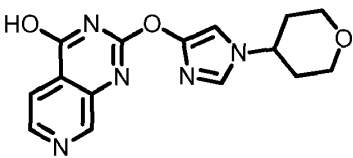
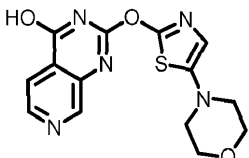
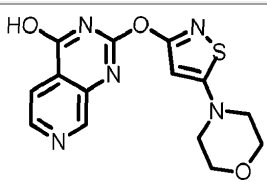
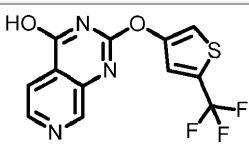
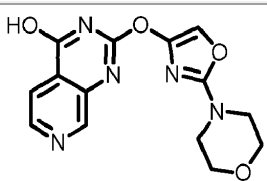
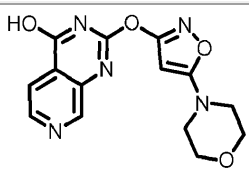
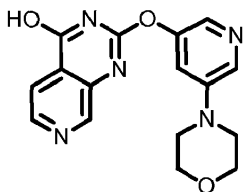
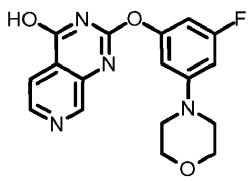
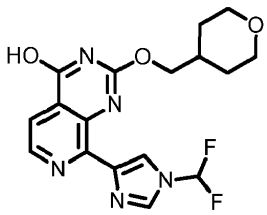
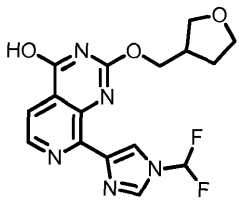
Tabla 2

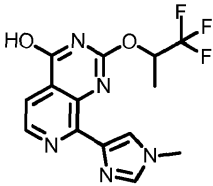
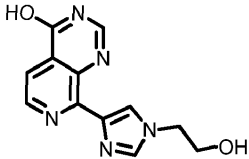
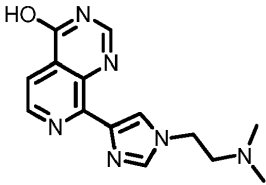
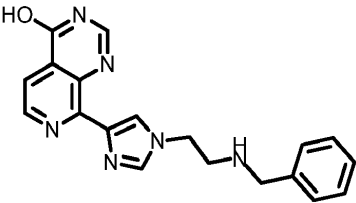
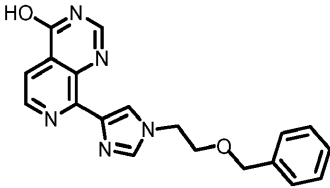
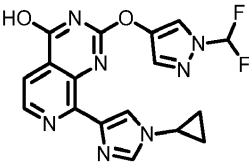
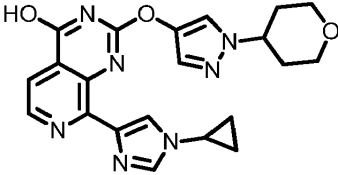
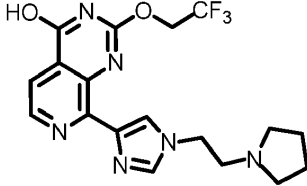
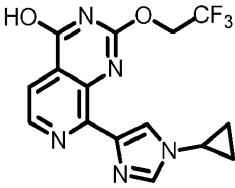
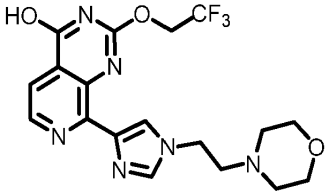
	
8-[1-(2-hidroxietil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-[2-(dimetilamino)etil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-(3-hidroxipropil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-[3-(dimetilamino)propil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-pirrolidin-3-ilimidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-(1-piperidin-3-ilimidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-(1-metilpiperidin-3-il)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-(1-piperidin-4-ilimidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-(1-metilpiperidin-4-il)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(piperidin-4-ilmetil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

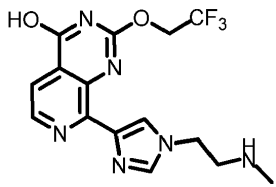
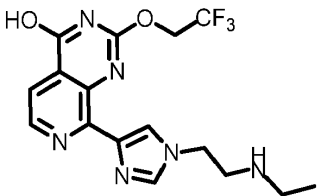
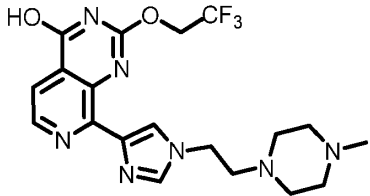
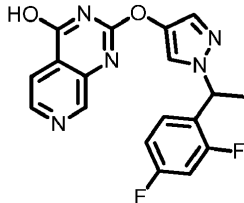
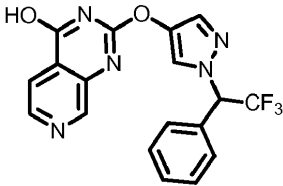
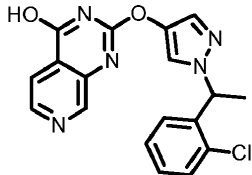
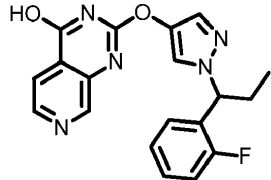
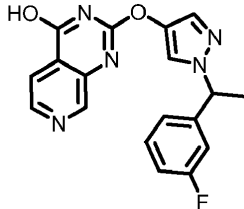
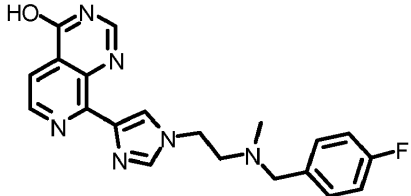
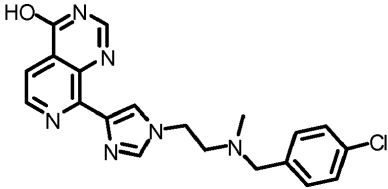
	
8-[1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(pirrolidin-2-ilmetil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(pirrolidin-3-ilmetil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(1-feniletoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(ciclopropilmetil)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-(2-((4-ciclopropilbencil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-[1-(dimetilamino)propan-2-il]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(3,3,3-trifluoropropoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-(4-fluorofenil)etoksi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

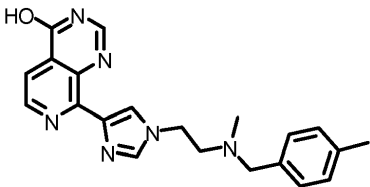
	
4-[[4-hidroxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]benzonitrilo	4-[1-[4-hidroxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxietil]benzonitrilo
	
8-[1-(difluorometil)imidazol-4-il]-2-[1-(oxan-4-il)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-(oxolan-2-ilmetil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]metil]benzonitrilo
	
2-[1-[3-(dimetilamino)propil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-[2-(dimetilamino)etil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

	
1-[4-[[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]metil]piperidin-1-il]etanona	2-[1-[4-(dimetilamino)butil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-[5-(dimetilamino)pentil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[2-[2-(dimetilamino)etoksi]etil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-(piperidin-3-ilmetil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-(oxolan-3-ilmetil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-(oxolan-3-ilmetil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

	
2-[(2-morfolin-4-il-1H-imidazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-(1-metilimidazol-4-il)-2-propan-2-iloxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-(oxan-4-il)imidazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[(5-morfolin-4-il-1,3-tiazol-2-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[(5-morfolin-4-il-1,2-tiazol-3-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[5-(trifluorometil)-1,3-tiofen-3-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[(2-morfolin-4-il-1,3-oxazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[(5-morfolin-4-il-1,2-oxazol-3-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-(3-fluoro-5-morfolin-4-ilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-(difluorometil)imidazol-4-il]-2-(oxan-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(difluorometil)imidazol-4-il]-2-(oxolan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilo)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(2-hidroxietyl)imidazol-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-2-(dimetilamino)etyl]imidazol-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-2-(bencilamino)etyl]imidazol-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-2-(fenilmetoxietil)imidazol-4-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-(1-ciclopropilimidazol-4-il)-2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-ciclopropilimidazol-4-il)-2-[1-(oxan-4-il)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroeto)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-ciclopropilimidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroeto)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-(2-morfolin-4-ilet)imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroeto)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

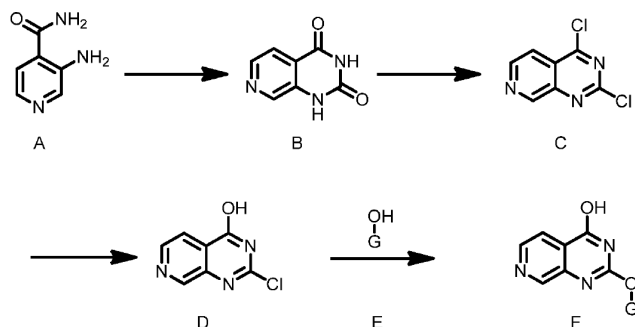
	
8-[1-[2-(metilamino)etil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-[1-[2-(etilamino)etil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]imidazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[1-(2,4-difluorofenil)etil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-(2,2,2-trifluoro-1-fenilet)il]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[1-(2-cllorofenil)etil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
2-[1-[1-(2-fluorofenil)propil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	2-[1-[1-(3-fluorofenil)etil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
	
8-(1-(2-((4-fluorobencil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	8-(1-(2-((4-cllorobencil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

	
8-(1-(2-(metil(4-metilbencil)amino)etil)-1 H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	

Preparación de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos

- Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en este documento se fabrican de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en la técnica, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen a partir de fuentes comerciales convencionales, incluyendo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, RU), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz y Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).
- Los métodos conocidos por los expertos en la técnica se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente memoria o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2a Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2a Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2a Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4a Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Otros libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", segunda edición, ampliada y revisada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2a Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4a Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7a Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2a Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000)
- Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (the Chemical Society, Washington, DC, pueden ser contactados para obtener más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están comercialmente disponibles en catálogos pueden prepararse a través de casas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las casas de suministro químico estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos descritos en la presente memoria es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.
- Los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos se preparan por las vías sintéticas generales descritas a continuación en los Esquemas 1-3.

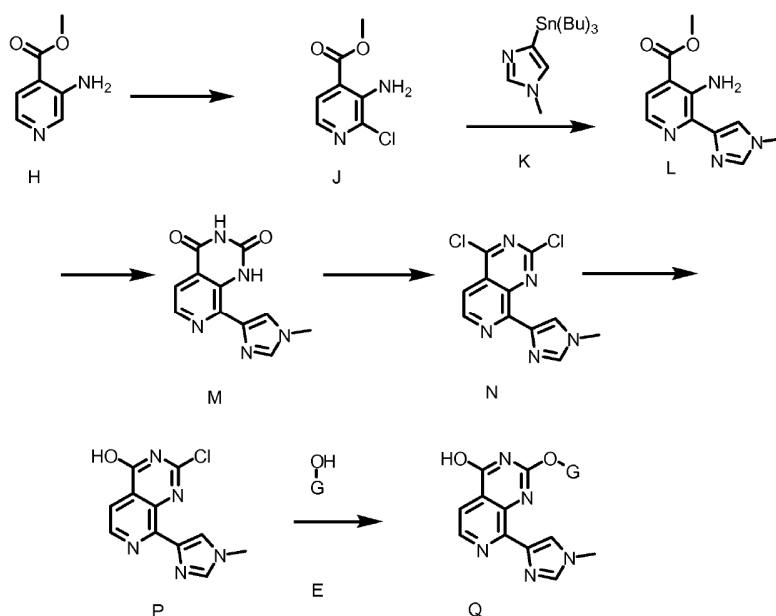
Esquema 1



Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto A se convierte en el compuesto B por condensación con urea. El compuesto B de azaquinazolinadiona se convierte en el compuesto C usando un agente de cloración apropiado, tal como POCl_3 . El compuesto C se hidroliza selectivamente para formar el compuesto D bajo una variedad de condiciones básicas, tales como hidrólisis en una solución de NaOH . La sustitución nucleofílica del cloruro en el compuesto D se lleva a cabo con un alcohol, tal como G-OH , bajo diversas condiciones básicas para formar el compuesto F. Por ejemplo, el compuesto D puede tratarse con la sal sódica del alcohol E. Adicionalmente, el compuesto D se puede calentar con el alcohol o fenol G-OH en presencia de CuI y CsCO_3 en un disolvente apropiado para formar el compuesto F.

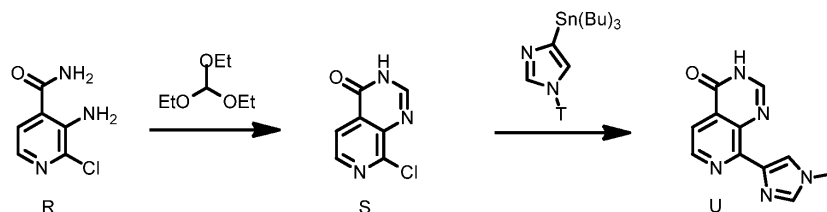
Haciendo referencia al Esquema 2, el compuesto H es clorado para producir el compuesto J. Por ejemplo, la cloración puede ocurrir a través de la formación del N-óxido de piridina en presencia de una fuente de cloro tal como HCl . El compuesto de biarilo L se prepara a partir del compuesto de haluro de arilo J usando condiciones de acoplamiento de arilo, tales como las condiciones de Stille con el estano de N-alquil-imidazol K. El compuesto L se convierte en el compuesto M por condensación con urea. El compuesto M de azaquinazolinadiona se convierte en compuesto N dicloro usando un agente de cloración apropiado, tal como POCl_3 . El compuesto N se hidroliza selectivamente para formar el compuesto P bajo una variedad de condiciones básicas, tales como hidrólisis en una solución de NaOH . La sustitución nucleofílica del cloruro en el compuesto P se lleva a cabo con un alcohol G-OH bajo diversas condiciones básicas para formar el compuesto Q. Por ejemplo, el compuesto P puede tratarse con la sal sódica del alcohol E. Adicionalmente, el compuesto P puede calentarse con el alcohol o fenol G-OH en presencia de CuI y CsCO_3 en un disolvente apropiado para formar el compuesto Q.

Esquema 2



Haciendo referencia al Esquema 3, el compuesto R se convierte en el compuesto S por condensación con ortoformiato de trietilo. El compuesto U se prepara a partir de compuesto S de haluro de arilo usando condiciones de acoplamiento de arilo, tales como las condiciones de Stille con el estano de N-alquil-imidazol T.

Esquema 3



En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse de entre los diversos sustituyentes que de otra manera se enseñan en la presente memoria.

5 Composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe por la Fórmula (I) o (II) se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe por la Fórmula (I) o (II) se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente memoria como un compuesto farmacéuticamente adecuado (o aceptable), un excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o un vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado con base en una vía de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, vigésima primera Ed. Mack Pub Co., Easton, PA (2005)).

En consecuencia, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos (o excipiente o excipientes) es aceptable o adecuado si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe por la Fórmula (I) o (II) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como productos intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, pastillas, bolsitas o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tracto digestivo. Pueden usarse portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, vigésima primera Ed. Pub., Easton, PA, 2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido tal como se describe en la presente memoria puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, un ser humano), es decir, la etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que una persona experta en el arte médico usará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada a la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinado por personas expertas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia adecuadas de administración se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento adecuados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia global y/o libre de la enfermedad más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales pueden variar típicamente desde aproximadamente 1,0 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Histona desmetilasa

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que compone los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, actuando como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en varios sitios.

Las proteínas pueden ser modificadas postraduccionalmente por metilación sobre grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetiladas sobre aspartato, glutamato o sobre el extremo terminal C de la proteína. La metilación de la proteína postraducciona ha sido implicada en una variedad de procesos celulares tales como procesamiento del ARN, señalización mediada por receptor y diferenciación celular. Se sabe ampliamente que la metilación de la proteína postraducciona se produce en las histonas, reacciones que se sabe que están catalizadas por las histonas metiltransferasas, que transfieren los grupos metilo de la S-adenosil metionina (SAM) a las histonas. Se sabe que la metilación de la histona participa en una diversidad de procesos biológicos incluyendo la formación de heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de las histonas conduce a la activación o a la represión de la transcripción depende del sitio particular de metilación y del grado de metilación (por ejemplo, si un residuo particular de lisina de histona es mono, di, o trimetilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está vinculado a silenciamiento génico, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 se asocia generalmente con la expresión génica activa. Además, la tri y dimetilación de H3K4 marca generalmente los sitios de inicio transcripcionales de genes transcritos activamente, mientras que la mono-metilación de H3K4 se asocia con secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se hace referencia en la presente memoria, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una H3 desmetilasa puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una H4 desmetilasa puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar un sustrato mono, di y/o trimetilado. Además, las histona desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histona de núcleo metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleósido y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato de péptido y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera lisina desmetilasa descubierta era desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila tanto H3K4 como H3K9 mono y dimetiladas, utilizando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histona desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una H3K36 desmetilasa usando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).

Se identificaron posteriormente más proteínas que contienen dominio JmjC y se pueden agrupar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solamente el dominio JmjC.

Familia JMJD2

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de histona desmetilasas conocidas por desmetilar H3-K9 tri y dimetilado, y fueron las primeras histonas trimetil-desmetilasas identificadas. En particular, se encontró que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuyó drásticamente los niveles de H3-K9 tri y dimetilado, mientras que los niveles crecientes de H3-K9 monometilado, que deslocalizaron la proteína heterocromatina 1 (HP1) y redujeron los niveles generales de heterocromatina *in vivo*. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de las proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes que se encuentran en la subfamilia JMJD2 de las proteínas Jumonji incluyen las secuencias de JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

Se sabe que JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, desmetila H3K9 y H3K36 trimetilados. La desmetilación de histona por JMJD2C se produce a través de una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y α -cetoglutarato, donde la descarboxilación oxidativa de α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y el ferrilo posteriormente hidroxila un grupo metilo de lisina H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAR γ y se sabe que está implicado en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "proteína JARID" incluye proteínas en la subfamilia JARID1 (por ejemplo, las proteínas JARID1A, JARID 1B, JARID 1C y JARID 1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Una descripción adicional y una lista de proteínas JARID se pueden encontrar en Klose et al. (2006) Nature Reviews/Genetics 7: 715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc C5HC2.

JARID1A, también denominada KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un compañero de unión de la proteína retinoblastoma (Rb). Se descubrió posteriormente que JARID1A funcionaba como una desmetilasa de H3K4 tri y dimetilada, y se ha encontrado que promueve el crecimiento celular, inhibiendo al mismo tiempo la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la abolición de JARID1A a partir de células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce senescencia y diferenciación, y provoca la pérdida de pluripotencia de las células madre embrionarias *in vitro*. Se ha descubierto que JARID1A está sobreexpresado en el cáncer gástrico y se ha encontrado que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la proteína 2 de unión al retinoblastoma (RBP2) histona desmetilasa suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de Rb1 o Men1 (Lin et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108 (33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y llevan a la conclusión de que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

JARID1B, también denominada KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la HER2 tirosina quinasa. Se ha encontrado consistentemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID1B en tejidos adultos normales, con la excepción del testículo. Además, se ha encontrado que el 90% de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha descubierto que JARID1B está sobreexpresado en cánceres de próstata, aunque tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se ha descubierto que está regulado en el cáncer de la vejiga y el cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). Se ha encontrado que JARID1B reprime genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3σ, y se encontró que la desactivación de JARID1B aumentaba los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

En una realización adicional, se trata de un método *in vitro* para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona desmetilasa con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe aquí el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa comprende un dominio JmjC. En una realización adicional es el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa se selecciona de JARID1A, JARID1B, JMJD2C o JMJD2A.

Métodos de tratamiento

Se describen aquí métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, ya sea generalmente o con respecto a uno o más genes diana específicos. La desmetilación puede modularse para controlar una variedad de funciones celulares, incluyendo sin limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesite modulando la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, una histona desmetilasa tal como una proteína o proteínas JHDM).

En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar el cáncer.

También se describe aquí el método para tratar el cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

Se describe adicionalmente un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida del gen del retinoblastoma (RB1).

También se describe aquí un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen tipo 1 (Men1) de neoplasia endocrina.

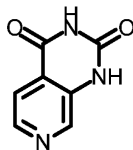
Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes descripciones. Los ejemplos siguientes se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas realizaciones y no se interpretarán para limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos

I. Síntesis química

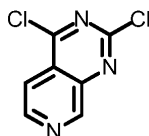
A menos que se indique lo contrario, se usaron reactivos y disolventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y artículos de vidrio secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se han optimizado. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se presentan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J se reportan en Hertz. Para espectros de protones se usó el pico del disolvente como el pico de referencia.

Preparación 1A: pirido[3,4-d]piridin-2,4(1H,3H)-diona



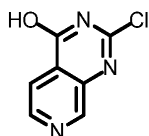
5 A una solución de 3-aminopiridina-4-carboxamida (5 g, 36,5 mmol) en THF (100 mL) se le añadió trifosgeno (11,9 g, 40,1 mmol) y TEA (7,4 g, 73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró en agua. El sólido se filtró y se lavó con agua y THF. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Preparación 1B: 2,4-dicloropirido[3,4-d]pirimidina



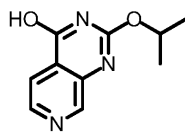
10 A una mezcla de pirido[3,4-d]piridina-2,4(1H,3H)-diona (2,0 g, 12,3 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió DIEA (3,15 g, 25 mmol) y POCl_3 (9,5 g, 61,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La solución se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25% EA:PE) para producir 1,0 g (41%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

15 Preparación 1C: 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



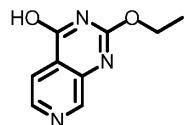
20 A una solución de 2,4-dicloropirido[3,4-d]pirimidina (1 g, 5 mmol) en THF (20 mL) se le añadió una solución de NaOH (0,5 g, 12,5 mmol) en agua (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se ajustó a pH = 2 usando HCl 5 N y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y THF y se secó para producir 0,8 g (88%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,61 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Ejemplo 1: 2-propan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



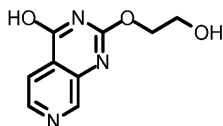
25 A un matraz se le añadió isopropanol (5 mL) y Na (20 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 30 minutos hasta que desapareció el Na. Se añadió 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (80 mg, 0,43 mmol) a la mezcla y se agitó a 90°C durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%/DCM) para producir 43 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,37 (6H, d, $J = 6$ Hz), 5,38 - 5,41 (1H, m), 7,83 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,83 (1H, s), 12,51 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 206; encontrado, 206.

30 Ejemplo 2: 2-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



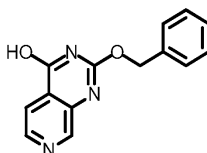
35 Se añadió EtONa (150 mg, 2,77 mmol) a una solución de 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) en etanol (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 3%/DCM) para producir 50 mg (44%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,61 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,47 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz). [M+H] Calculado for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 192; encontrado, 192.

Ejemplo 3: 2-(2-hidroxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



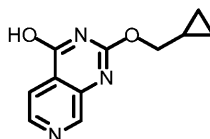
A un matraz se le añadió etano-1,2-diol (5 mL) y Na (50 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que se disolvió el Na. Se añadió 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (80 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 20 mg (22%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,66 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,91 (s, 1H), 4,46 (t, 2H, J = 3,6 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 3,6 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 208; encontrado, 208.

Ejemplo 4: 2-fenilmetoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



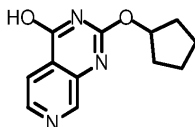
A una solución de alcohol bencílico (360 mg, 3,3 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaH (170 mg, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 3%/DCM) para producir 85 mg (40%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,53 - 7,36 (m, 5H), 5,50 (s, 2H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 254; encontrado, 254.

Ejemplo 5: 2-(ciclopropilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



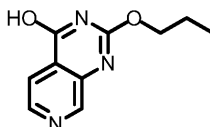
El compuesto del título se preparó con 41% de rendimiento a partir de ciclopropilmetanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,38 - 0,42 (2H, m), 0,57 - 0,62 (2H, m), 1,27 - 1,30 (1H, m), 4,27 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,82 (1H, s), 12,64 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 218; encontrado, 218

Ejemplo 6: 2-ciclopentiloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



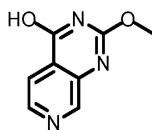
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33% a partir de ciclopentanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,61 - 1,64 (2H, m), 1,70 - 1,74 (2H, m), 1,80 - 1,82 (2H, m), 1,96 - 1,99 (2H, m), 5,52 - 5,53 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,50 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 232; encontrado, 232.

Ejemplo 7: 2-propoxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



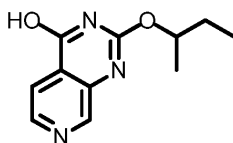
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24% a partir de propan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,73 - 1,79 (2H, m), 4,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,61 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 206; encontrado, 206.

Ejemplo 8: 2-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



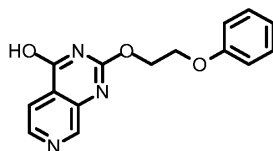
5 A una solución de cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió MeONa (150 mg, 2,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 3%:DCM) para producir 25 mg (26%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,66 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,02 (s, 3H). [M+H] Calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, 178; encontrado, 178.

Ejemplo 9: 2-butan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



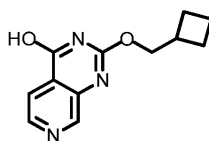
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 83% a partir de butan-2-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,94 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,68 - 1,72 (2H, m), 5,21 - 5,24 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,82 (1H, s), 12,52 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 220; encontrado, 220.

Ejemplo 10: 2-(2-fenoxietoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



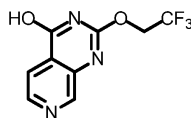
15 Se añadió hidruro de sodio (45 mg, 1,12 mmol) a 2-fenoxietanol (0,5 mL) en DMF (1 mL). La reacción se agitó durante 20 min y se le añadió 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (25 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadió agua (0,2 mL) y el disolvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-15% de MeOH:DCM) para producir 19 mg del producto deseado en forma de un sólido beige (24%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,26 4,44 (m, 2 H), 4,77 (br. s, 2 H), 6,89 - 7,04 (m, 3 H), 7,31 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,49 - 8,53 (m, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 12,74 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 284; encontrado, 284.

Ejemplo 11: 2-(ciclobutilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona



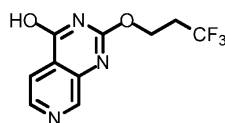
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de ciclobutilmetanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 10. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 232; encontrado, 232.

Ejemplo 12: 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



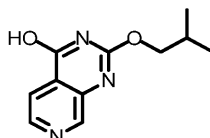
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 48% a partir de 2,2,2-trifluoroetanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,13 - 5,20 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,88 (1H, s), 13,05 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 258; encontrado, 258.

Ejemplo 13: 2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



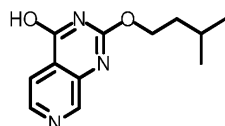
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,81 - 2,92 (2H, m), 4,55 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,86 (1H, s), 12,77 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 260; encontrado, 260.

Ejemplo 14: 2-(2-metilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



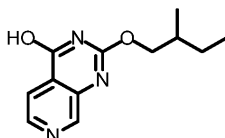
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26% a partir de 2-metilpropan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,04 - 2,08 (1H, m), 4,20 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,61 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 220; encontrado, 220.

Ejemplo 15: 2-(3-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



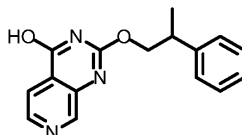
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 58% a partir de 3-metilbutan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,94 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,62 - 1,66 (2H, m), 1,75 - 1,78 (1H, m), 4,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,59 (1H, s). [M + H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 234; encontrado, 234.

Ejemplo 16: 2-(2-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



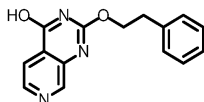
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de 2-metilbutan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92 (3H, t, J = 8,0 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,20 - 1,27 (1H, m), 1,47 - 1,53 (1H, m), 1,82 - 1,87 (1H, m), 4,20 - 4,32 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,60 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 234; encontrado, 234.

Ejemplo 17: 2-(2-fenilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



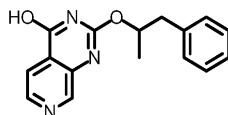
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 72% a partir de 2-fenilpropan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,25 - 3,28 (1H, m), 4,45 - 4,57 (2H, m), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,31 - 7,38 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,83 (1H, s), 12,62 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 282; encontrado, 282.

Ejemplo 18: 2-(2-feniletoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% a partir de 2-feniletanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,23 - 7,25 (1H, m), 7,30 - 7,36 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,84 (1H, s), 12,64 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 268; encontrado, 268.

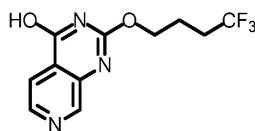
5 Ejemplo 19: 2-(1-fenilpropan-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 1-fenilpropan-2-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (3H, d, J = 6 Hz), 2,93 - 3,08 (2H, m), 5,44 - 5,49 (1H, m), 7,20 - 7,22 (1H, m), 7,28 - 7,34 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,82 (1H, s), 12,56 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 282; encontrado, 282.

10

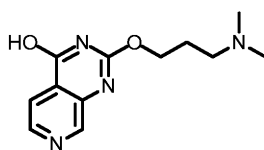
Ejemplo 20: 2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 63% a partir de 4,4,4-triflorobutan-1-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,95 - 2,03 (2H, m), 2,40 - 2,50 (2H, m), 4,48 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,84 (1H, s), 12,64 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 274; encontrado, 274.

15

Ejemplo 21: 2-[3-(dimetilamino)propoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

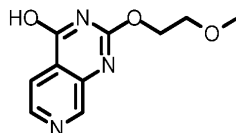


Se añadió hidruro de sodio (45 mg, 1,12 mmol) a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (0,5 mL) en dioxano (1 mL) a 0°C . La reacción se agitó durante 20 min y se le añadió 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (50 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua helada (0,2 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de $\text{MeOH}:\text{DCM}$) para producir 13 mg (19%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,97 - 2,09 (m, 2 H), 2,46 (s, 6 H), 2,73 - 2,79 (m, 2 H), 4,47 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

20

25

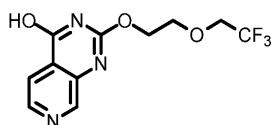
Ejemplo 22: 2-(2-metoxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 49% a partir de 2-metoxietanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,31 (s, 3 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 4,49 - 4,63 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,69 (br. s., 1 H).

30

Ejemplo 23: 2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

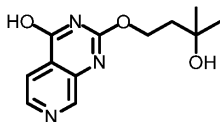


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 54% a partir de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400

35

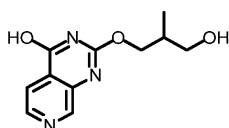
MHz, DMSO- d_6): δ 3,94 - 4,03 (m, 2 H), 4,17 (q, J = 9,52 Hz, 2 H), 4,59 (dt, J = 4,11, 2,37 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,84 (s, 1 H), 12,73 (br. s., 1 H).

Ejemplo 24: 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 52% a partir de 3-metilbutano-1,3-diol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,17 (s, 6 H), 1,86 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 4,53 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 12,60 (s, 1 H).

Ejemplo 25: 2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

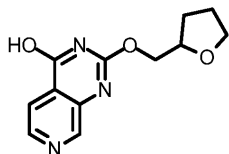


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36% a partir de 2-metilpropano-1,3-diol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,96 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 10,36, 6,57 Hz, 1 H), 4,31 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 10,36, 6,06 Hz, 1 H), 4,62 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 8,49 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 8,84 (s, 2 H), 12,62 (s, 2 H).

15

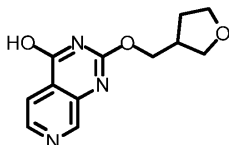
Ejemplo 26: 2-(oxolan-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de tetrahidrofuran-2-ilmetanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,62 - 2,05 (m, 4 H), 3,69 (s, 1 H), 3,80 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 4,36 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 3,54 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 12,70 (s, 1H).

20

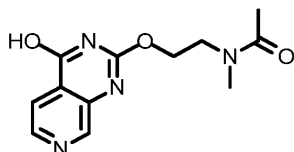
Ejemplo 27: 2-(oxolan-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% a partir de tetrahidrofuran-3-ilmetanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,56 - 1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,11 (m, 1 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 3,60 - 3,71 (m, 2 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 4,28 - 4,36 (m, 1 H), 4,36 - 4,47 (m, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 8,49 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,65 (s, 1 H).

25

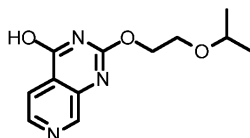
Ejemplo 28: N-[2-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il) oxietil]-N-metilacetamida



30

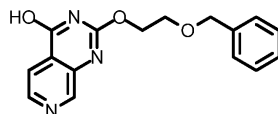
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26% a partir de N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,01 (d, J = 5,00 Hz, 3 H), 2,86 (d, J = 10,00 Hz, 3 H), 3,63 - 3,76 (m, 1 H), 4,48 - 4,63 (m, 1 H), 7,85 (dd, J = 5,18, 2,65 Hz, 1 H), 8,51 (dd, J = 5,05, 4,04 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,73 (d, J = 5,50 Hz, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$, 263; encontrado, 263.

Ejemplo 29: 2-(2-propan-2-iloxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



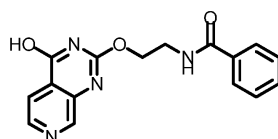
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51% a partir de 2-(propan-2-iloxi) etanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,10 (d, J = 6,06 Hz, 6 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,69 - 3,76 (m, 2 H), 4,52 (dd, J = 5,31, 3,79 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,69 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 250; encontrado, 250.

Ejemplo 30: 2-(2-fenilmetoxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



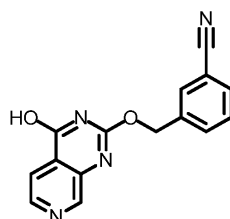
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 61% a partir de 2-(benciloxi)etanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,76 - 3,85 (m, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,58 - 4,63 (m, 2 H), 7,20 - 7,40 (m, 5 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 12,73 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 298; encontrado, 298.

Ejemplo 31: N-[2-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxietil]benzamida



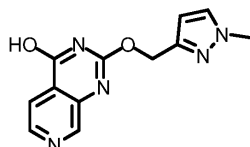
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de N-(2-hidroxietil) benzamida y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,70 (q, J = 5,47 Hz, 2 H), 4,60 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,81 - 7,96 (m, 3 H), 8,50 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,62 - 8,70 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 12,67 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$, 311; encontrado, 311.

Ejemplo 32: 3-[(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oximetil]benzonitrilo



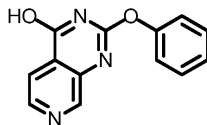
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% a partir de 3-hidroximetil)benzonitrilo y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,56 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 12,77 (br. s., 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, 279; encontrado, 279.

Ejemplo 33: 2-[(1-metilpirazol-3-il) metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,84 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 6,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 12,65 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$, 258; encontrado, 258.

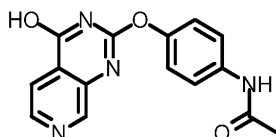
Ejemplo 34: 2-fenoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



5

A una solución de 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió fenol (260 mg, 2,7 mmol), CuI (105 mg, 0,55 mmol) y Cs₂CO₃ (360 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 3% de MeOH:DCM) para producir 35 mg (26%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,11 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,53 - 7,31 (m, 5H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₉N₃O₂, 240; encontrado, 240.

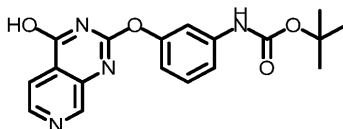
Ejemplo 35: N-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]acetamida



10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15% a partir de N-(4-hidroxifenil)acetamida y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,07 (s, 3 H), 7,26 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,65 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1H), 10,06 (s, 1 H), 13,09 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₂N₄O₃, 297; encontrado, 297.

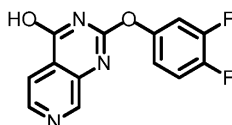
Ejemplo 36: N-[3-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]carbamato de terc-butilo



20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% a partir de (3-hidroxifenil)carbamato de terc-butilo y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,47 (s, 9 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₈N₄O₄, 355; encontrado, 355.

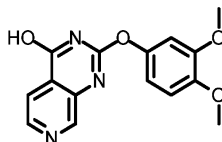
Ejemplo 37: 2-(3,4-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 3,4-difluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H), 7,89 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 13,22 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₇F₂N₃O₂, 276; encontrado, 276.

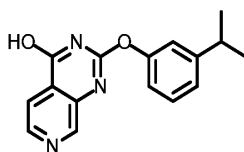
Ejemplo 38: 2-(3,4-dimetoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



30

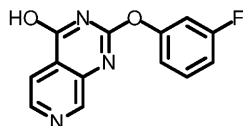
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 3,4-dimetoxifenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,75 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 6,85 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 5,81, 3,03 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 13,07 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₄, 300; encontrado, 300.

Ejemplo 39: 2-(3-propan-2-ilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



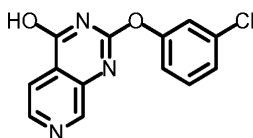
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15% a partir de 3-(propan-2-il)fenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 2,95 (dt, J = 13,71, 6,66 Hz, 1 H), 7,13 - 7,28 (m, 3 H), 7,39 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,90 (br. s., 1 H), 8,55 (br. s., 1 H), 8,70 (br. s., 1 H), 13,10 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 282; encontrado, 282.

Ejemplo 40: 2-(3-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



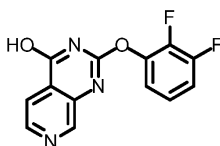
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 3-fluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,18 - 7,24 (2H, m), 7,35 - 7,38 (1H, m), 7,51 - 7,57 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,72 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 13,19 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$, 258; encontrado, 258.

Ejemplo 41: 2-(3-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



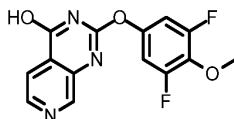
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17% a partir de 3-clorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,35 - 7,4 (2H, m), 7,51 - 7,57 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,72 (1H, s), 13,19 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$, 274; encontrado, 274.

Ejemplo 42: 2-(2,3-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



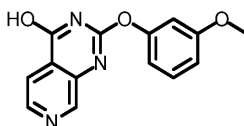
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 56% a partir de 2,3-difluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,26 - 7,57 (m, 3 H), 7,92 (br. s., 1 H), 8,58 (br. s., 1 H), 8,73 (br. s., 1 H), 13,45 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 276; encontrado, 276.

Ejemplo 43: 2-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



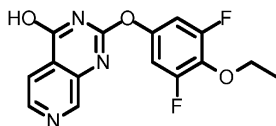
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 9% a partir de 3,5-difluoro-4-metoxifenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,96 (s, 3H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 8,57 (br. s., 1 H), 8,77 (br. s., 1 H), 13,22 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 306; encontrado, 306.

30 Ejemplo 44: 2-(3-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



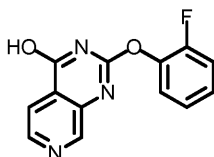
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34% a partir de 3-metoxifenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,78 (3H, s), 6,90 - 6,97 (3H, m), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,70 (1H, s), 13,11 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 270; encontrado, 270.

5 Ejemplo 45: 2-(4-etoxi-3,5-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



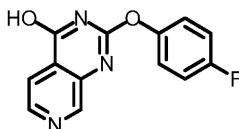
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8% a partir de 4-etoxi-3,5-difluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 4,18 (q, J = 6,99 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H), 8,75 (br. s., 1H), 13,24 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 320; encontrado, 320.

Ejemplo 46: 2-(2-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



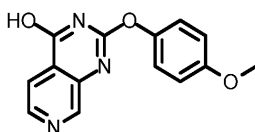
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2-fluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31 - 7,55 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,69 (1H, s), 13,38 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$, 258; encontrado, 258.

Ejemplo 47: 2-(4-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



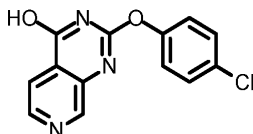
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 4-fluorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31 - 7,35 (2H, m), 7,40 - 7,43 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,69 (1H, s), 13,16 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$, 258; encontrado, 258.

Ejemplo 48: 2-(4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



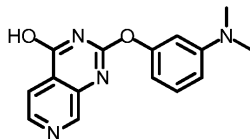
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 4-metoxifenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,79 (3H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, s, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,51 (2H, d, J = 5,2 Hz), 13,01 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 270; encontrado, 270.

Ejemplo 49: 2-(4-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



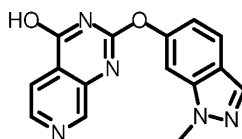
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29% a partir de 4-clorofenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 - 7,43 (2H, m), 7,55 - 7,57 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,56 - 8,73 (2H, m), 13,19 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$, 274; encontrado, 274.

Ejemplo 50: 2-[3-(dimetilamino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



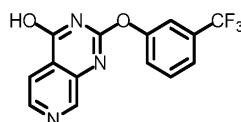
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 3-(dimetilamino)fenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,91 (6H, s), 6,57 - 6,65 (3H, m), 7,23 - 7,27 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,54 (1H, s), 8,72 (1H, s), 13,05 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, 283; encontrado, 283.

Ejemplo 51: 2-(1-metilindazol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



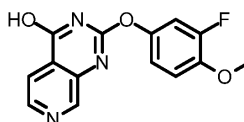
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 1-metil-1H-indazol-6-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,04 (3H, s), 7,14 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,83 - 7,91 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,66 (1H, s), 13,22 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$, 294; encontrado, 294.

Ejemplo 52: 2-[3-(trifluorometil) fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



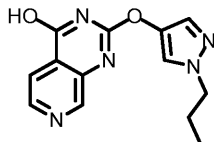
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 76% a partir de 3-(trifluorometil) fenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,67 - 7,77 (m, 3 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 8,57 (br. s., 1 H), 8,72 (br. s., 1 H), 13,25 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 308; encontrado, 308.

Ejemplo 53: 2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



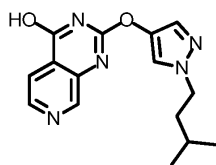
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% a partir de 3-fluoro-4-metoxifenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,88 (s, 3H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,39 (dd, $J = 12,13, 2,53$ Hz, 1 H), 7,90 (br. s., 1 H), 8,55 (br. s., 1 H), 8,72 (br. s., 1 H), 13,13 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_3$, 288; encontrado, 288.

25 Ejemplo 54: 2-(1-propilpirazol-4-il) oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



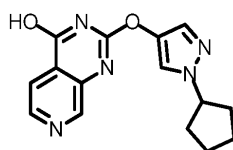
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 1-propil-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,86 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,83 - 1,78 (2H, m), 4,08 (2H, t, $J = 2,8$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,08 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,84 (1H, s), 13,09 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$, 272; encontrado, 272.

Ejemplo 55: 2-[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



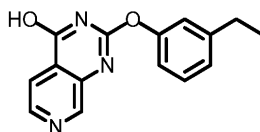
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12% a partir de 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,51 (dt, J = 13,26, 6,76 Hz, 1 H), 1,69 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 4,12 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 13,08 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$, 300; encontrado, 300.

Ejemplo 56: 2-[(1-ciclopentilpirazol-4-il) oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



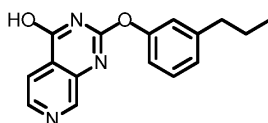
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 1-ciclopentil-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,57 - 2,16 (m, 8 H), 4,64 - 4,74 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 13,08 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 300; encontrado, 300.

Ejemplo 57: 2-(3-etilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



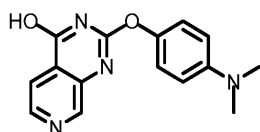
15 Se añadió carbonato de potasio anhidro (227 mg, 1,64 mmol) a una solución de 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) y 3-etilfenol (200 mg, 1,64 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 16 h a 110°C y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con agua (10 mL) y el pH se ajustó luego a 4 con HCl 1N. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los compuestos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (80:20 EA:Hex) para producir 62 mg (42%) del
20 compuesto del título como un sólido beige. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,22 (3H, m), 2,63 (2H, m), 7,07 - 7,18 (3H, m), 7,38 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 12 Hz), 8,51 (1H, d, J = 12 Hz), 8,66 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 267; encontrado, 267.

Ejemplo 58: 2-(3-propilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



25 Se añadió carbonato de potasio anhidro (227 mg, 1,65 mmol) a una solución de 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) y 3-propilfenol (226 mg, 1,65 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 24 h a 110°C y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con agua (10 mL) y el pH se ajustó luego a 4 con HCl 1 N. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y los compuestos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (60:40 EA:Hex) para producir 38 mg (25%) del
30 compuesto del título como un sólido de color beige. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 0,88 (3H, t, J = 8,1 Hz), 1,59 (2H, m), 2,57 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,05 - 7,17 (3H, m), 7,36 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 12 Hz), 8,42 (1H, d, J = 12 Hz), 8,63 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 281; encontrado, 281.

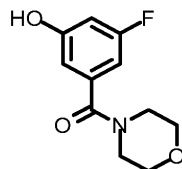
Ejemplo 59: 2-[4-(dimetilamino) fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 4-(dimetilamino)fenol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ

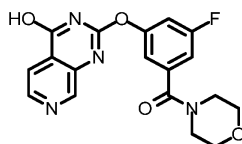
2,73 (6H, s), 6,77 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,68 (1H, s), 13,01 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₄N₄O₂, 284; encontrado, 284.

Preparación 60A: (3-fluoro-5-hidroxifenil) (morfolin-4-il)metanona



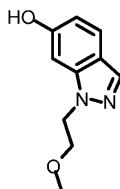
- 5 Se añadieron TEA (400 μ L, 2,88 mmol), HATU (801 mg, 2,11 mol) y morfolina (184 μ L, 2,11 mmol) al ácido 3-fluoro-5-hidroxi-benzoico (300 mg, 1,92 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Los compuestos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 10% de MeOH:DCM) para producir 264 mg (61%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,57 (br. s., 8 H), 6,38 - 6,89 (m, 3 H), 10,03 - 10,39 (m, 1 H).
- 10 [M+H]⁺, Calculado para C₁₁H₁₂FN₂O₃, 226; encontrado, 226.

Ejemplo 60: 3-fluoro-5-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il) oxifenil]-morfolin-4-ilmetanona



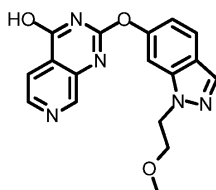
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de (3-fluoro-5-hidroxifenil)(morfolin-4-il) metanona y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,42 - 3,80 (m, 8 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,48 (dt, $J = 9,54, 2,31$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J = 5,30$ Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 13,25 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅F₁N₄O₄, 371; encontrado, 371.

Preparación 61A: 1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-ol



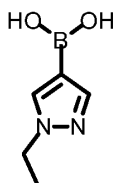
- 20 Se enfrió una solución de 1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-amina (1,0 g, 5,23 mmol) en H₂SO₄/H₂O (1:1, 15 mL) a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,36 g, 5,23 mmol) en H₂O (1,5 mL). Esta solución oscura se agitó durante 2 h y se le añadió agua (5 mL) y después se calentó a 110°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100% de EtOAc:Hexanos) para producir 620 mg (62%) del compuesto del título como un sólido blanco. [M+H]⁺
- 25 Calculado para C₁₀H₁₂N₂O₂, 193; encontrado, 193.

Ejemplo 61: 2-[[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



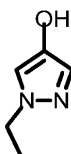
- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31% a partir de 1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la Preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,19 (s, 3 H), 3,76 (t, $J = 5,18$ Hz, 2 H), 4,55 (t, $J = 5,18$ Hz, 2 H), 7,13 (dd, $J = 8,72, 1,89$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,53 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 13,21 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₅O₃, 338; encontrado, 338.

Preparación 62A: Ácido 1-etilpirazol-4-borónico



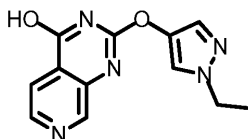
5 A una solución de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico (320 mg, 1,44 mmol) en acetona/H₂O (5 mL, 1:1) se le añadió NaIO₄ (925 mg, 4,32 mmol) y NH₄OAc (277 mg, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel (MeOH al 5%: DCM) para producir 127 mg (60%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. [M+H]⁺ Calculado para C₅H₉BN₂O₂, 141; encontrado, 141.

Preparación 62B: 1-etil-1H-pirazol-4-ol



10 Se agitó una mezcla de ácido 1-etilpirazol-4-borónico (127 mg, 0,90 mmol), AcOH (0,35 mL), H₂O₂ (0,32 mL), H₂O (0,32 mL) en Et₂O (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo durante 16 h. El pH se ajustó a 7 utilizando NaHCO₃ acuoso. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel (MeOH al 5%: DCM) para producir 30 mg del compuesto del título (30%) en forma de un aceite incoloro. [M+H]⁺ Calculado para C₅H₈N₂O, 113; encontrado, 113.

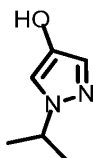
Ejemplo 62: 2-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



15

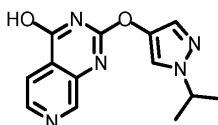
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 3% a partir de 1-etil-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,08 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,85 (1H, s), 13,08 (1H, s). [M + H]⁺ Calculado para C₁₂H₁₁N₅O₂, 257; encontrado, 257.

20 Preparación 63A: 1-(isopropil)-1H-pirazol-4-ol



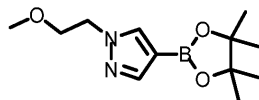
25 A una solución de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico (2,12 g, 9,0 mmol) en THF (30 mL), se le añadió NaOH (2,5 N, 4 mL) y H₂O₂ (30%, 2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se acidificó con HCl 2 N a pH = 2, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%: DCM) para producir el compuesto del título (816 mg, 71%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,36 - 4,40 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,15 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₆H₁₀N₂O, 127; encontrado, 127.

Ejemplo 63: 2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% a partir de 1-(isopropil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,44 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,98 - 4,51 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,09 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,85 (1H, s), 13,09 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₃N₅O₂, 272; encontrado, 272.

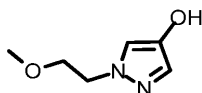
Preparación 64A: Ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico



5

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,94 g, 10 mmol), 2-bromoetil metil éter (1,68 g, 12 mmol) y K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) en DMF (16 mL) se agitó a 160°C durante 2 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (30% de EA: PE) para producir 2,2 g (90%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32 (12H, s), 3,32 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,30 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,77 (1H, s), 7,79 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{12}H_{21}BN_2O_3$, 253; encontrado, 253.

Preparación 64B: 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ol

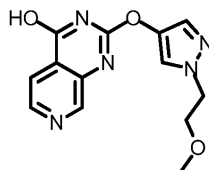


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80% a partir de éster pinacólico del ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-borónico, de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 63A. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,30 (3H, s), 3,67 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,09 (1H, s), 7,18 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_6H_{10}N_2O_2$, 143; encontrado, 143.

15

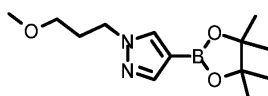
Ejemplo 64: 2-[[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3,26 (3H, s), 3,71 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,62 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,05 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,83 (1H, s), 13,09 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{13}H_{13}N_5O_3$, 288; encontrado, 288.

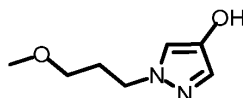
Preparación 65A: Ácido 1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 70% a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 1-bromo-3-metoxipropano de acuerdo con el procedimiento de la preparación 64A. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,32 (12H, s), 2,04 - 2,11 (2H, m), 3,30 - 3,32 (5H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{13}H_{23}BN_2O_3$, 267; encontrado, 267.

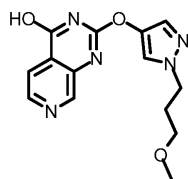
Preparación 65B: 1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-ol



30

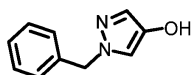
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85% a partir de éster pinacólico de ácido 1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-borónico, de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64B. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,01-2,08 (2H, m), 3,30 - 3,33 (5H, m), 4,10 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,09 (1H, s), 7,18 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_7H_{12}N_2O_2$, 157; encontrado, 157.

Ejemplo 65: 2-[[1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



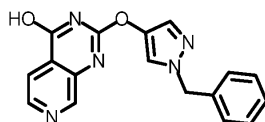
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% a partir de 1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,00 - 2,04 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,32 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,83 (1H, s), 13,09 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$, 302; encontrado, 302.

Preparación 66A: 1-bencil-1H-pirazol-4-ol



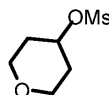
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 63% a partir de 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 64 B. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,14 (s, 2 H), 7,01 (d, $J = 0,76$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 (d, $J = 0,80$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, 175; encontrado, 175.

Ejemplo 66: 2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-yl)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



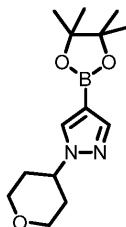
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79% a partir de 1-bencil-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,34 (s, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 3 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,88 (d, $J = 4,29$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H), 8,82 (br. s., 1 H), 13,11 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$, 320; encontrado, 320.

Preparación 67A: metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo



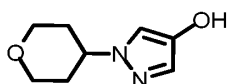
A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (4,5 g, 44 mmol) en DCM (200 mL) se le añadió TEA (5,4 g, 53,5 mmol) y MeSO_2Cl (3,73 mL, 50 mmol) a temperatura de baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para producir 7,9 g del compuesto del título (100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,84 - 1,93 (2H, m), 2,03 - 2,08 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,52 - 3,58 (2H, m), 3,92 - 3,97 (2H, m), 4,87 - 4,94 (1H, m).

Preparación 67B: Ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-borónico, éster pinacólico



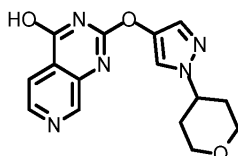
A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,2 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaH (0,3 g, 7,5 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (1,1 g, 6,1 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA al 30%: PE) para producir 550 mg del compuesto del título (40%). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$, 279; encontrado, 279.

Preparación 67C: 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ol



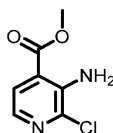
5 A una solución de éster pinacólico del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-borónico (550 mg, 2,0 mmol) en THF (20 mL) se le añadió NaOH (2,5 N, 0,6 mL) y H₂O₂ (0,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se ajustó a pH = 6 usando HCl 1 N. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%: DCM) para producir 250 mg (76%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,96 - 2,04 (4H, m), 3,63 - 3,59 (2H, m), 4,05 - 4,07 (2H, m), 4,23 - 4,27 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,25 (1H, s).

Ejemplo 67: 2-[[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



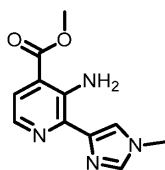
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17% a partir de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,94 - 1,99 (4H, m), 3,45 - 3,50 (2H, m), 3,96 - 3,99 (2H, m), 4,39 - 4,42 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,88 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,15 (1H, s), 8,55 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 8,86 (1H, s), 13,11 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₅N₅O₃, 314; encontrado, 314.

Preparación 68A: 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo



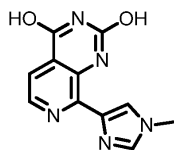
15 A una solución de 3-aminopiridina-4-carboxilato de metilo (30,4 g, 0,2 moles) en HCl concentrado se le añadió gota a gota H₂O₂ (24,9 g, 0,22 moles) a la temperatura del baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso (10 mL) y se filtró el precipitado. El filtrado se ajustó a pH = 8 usando NaHCO₃ acuoso, y la solución se extrajo con EA, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA:DCM en proporción 20:1:1) para producir 18,3 g (50%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,18 (br. s., 2H), 3,91 (s, 3H). [M+H]⁺ Calculado para C₇H₇ClN₂O₂, 187; encontrado, 187.

Preparación 68B: 3-amino-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-4-carboxilato de metilo



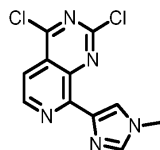
25 Una mezcla de 3-amino-2-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,4 mmol), 1-metil-4-tributilanil-1H-imidazol (2,0 g (5,4 mmol) y Pd-118 (400 mg, 0,54 mmol) en DMF (10 mL) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 130°C durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%: DCM) para producir 1,3 g (76%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,78 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,30 - 7,36 (2H, m), 7,65 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,25 (2H, s).

30 Preparación 68C: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diol



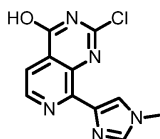
35 Se agitó una mezcla de 3-amino-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridina-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,3 mmol) y urea (5,2 g, 86,7 mmol) a 190°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua. La mezcla se agitó durante 2 h y el precipitado se filtró y se lavó con agua caliente y THF. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,80 (3H, s), 7,63 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 10,0 Hz), 8,35 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 11,68 (1H, s), 12,44 (1H, s).

Preparación 68D: 2,4-dicloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina



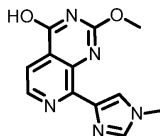
- 5 A un matraz se le añadió 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diol (2,0 g, 8,2 mmol), POCl₃ (20 mL) y DIEA (2,1 g, 16,4 mmol). La mezcla se agitó a 125°C durante 5 h. Se eliminó el POCl₃ al vacío y el residuo se vertió en agua helada. La solución se ajustó a pH = 7 usando NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para producir 1,6 g (70%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 4,13 (3H, s), 8,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,83 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,19 (1H, s).

Preparación 68E: 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



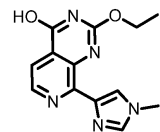
- 10 A una solución de 2,4-dicloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina de (2,0 g, 7,1 mmoles) en THF (50 mL) y agua (50 mL) se le añadió NaOH (0,71 g, 17,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se ajustó a pH = 7 usando HCl 5 N. Se filtró el sólido, se lavó con agua y THF y se secó para producir 1,3 g (70%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,89 (3H, s), 7,79 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8,39 - 8,53 (3H, m).

- 15 Ejemplo 68: 2-metoxi-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



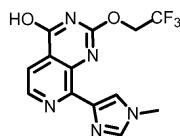
- 20 A un tubo sellado se le añadió metanol y Na (50 mg, 2,2 mmol). Después de disolver el Na, se le añadió 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua y THF para producir 55 mg (57%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,89 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,31 (1H, s), 8,53 (2H, d, J = 4,8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₂H₁₁N₅O₂, 258; encontrado, 258.

Ejemplo 69: 2-etoxi-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



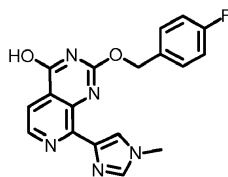
- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28% a partir de etanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 68. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,50 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₃N₅O₂, 272; encontrado, 272.

Ejemplo 70: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 2, 2,2-trifluoroetanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 68. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (3H, s), 5,16 - 5,23 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,90 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₀F₃N₅O₂, 326; encontrado, 326.

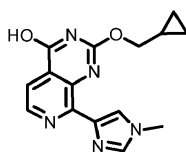
Ejemplo 71: 2-[(4-fluorobencil)oxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



5

Se añadió hidruro de sodio (46 mg, 1,24 mmol) a alcohol 4-fluorobencílico (1,0 mL, 9,2 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (50 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 mL de agua helada. El disolvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% de MeOH:DCM) para producir 34 mg (35%) del producto del título en forma de un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,76 (br. s., 3 H), 5,55 (br. s., 2 H), 7,19 - 7,38 (m, 4 H), 7,61 (dd, J = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 7,96 - 8,06 (m, 1 H), 8,48 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$, 352; encontrado, 352.

Ejemplo 72: 2-(ciclopropilmetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

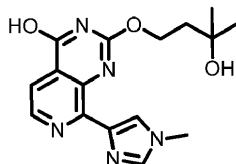


10

A una solución de ciclopropilmetanol (276 mg, 3,8 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaH (155 mg, 3,8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol. La mezcla se agitó a 120°C durante 5 h. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 100 mg (44%) del producto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,48 - 0,68 (4H, m), 1,33 - 1,37 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,41 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,19 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 298; encontrado, 298.

15

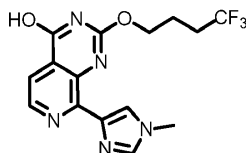
Ejemplo 73: 2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 3-metilbutano-1,3-diol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,21 (6H, s), 1,92 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,81 (3H, s), 4,59 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,21 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,51 (1H, s). [M+H] Calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$, para 330; encontrado, 330°C.

Ejemplo 74: 8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

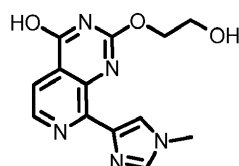


25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 10% a partir de 4,4,4-triflorobutan-1-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 2,07 - 2,10 (2H, m), 2,34 - 2,38 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,59 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,94 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 354; encontrado, 354.

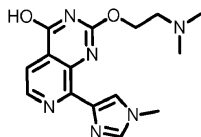
30

Ejemplo 75: 2-(2-hidroxi-etoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



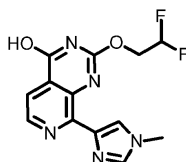
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de etano-1,2-diol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,84 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,01 (3H, s), 4,61 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 9,27 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$, 288; encontrado, 288.

5 Ejemplo 76: 2-[2-(dimetilamino)etoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



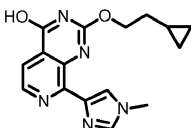
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2-(dimetilamino)etanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,92 (6H, s), 3,63 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,98 (3H, s), 4,93 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,17 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$, 315; encontrado, 315.

Ejemplo 77: 2-(2,2-difluoroetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



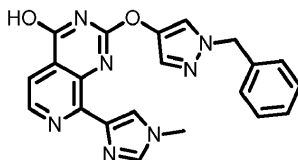
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28% a partir de 2,2-difluoroetanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,98 (3H, s), 4,87 - 4,94 (2H, m), 6,52 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,20 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$, 308; encontrado, 308.

Ejemplo 78: 2-(2-ciclopropiletoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-ciclopropiletanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con al procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,26 - 0,20 (2H, m), 0,45 - 0,49 (2H, m), 0,85 - 0,92 (1H, m), 1,70 - 1,75 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,20 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$, 312; encontrado, 312.

Ejemplo 79: 2-(1-bencilpirazol-4-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

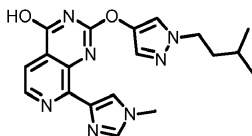


25

Una mezcla de DIEA (0,26 mL, 1,5 mmol), 1-bencil-1H-pirazol-4-ol (130 mg, 0,76 mmol) y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,38 mmol) en THF (5 mL) se agitó a 75°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20%, MeOH:DCM) para proporcionar 55 mg (37%) del producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,44 (s, 3 H), 5,40 (s, 2 H), 7,22 - 7,39 (m, 6 H), 7,67 - 7,74 (m, 3 H), 8,39 (br. s., 1 H), 8,49 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 13,01 - 13,40 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$, 400; encontrado, 400.

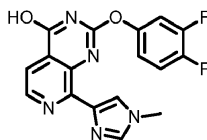
30

Ejemplo 80: 2-[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



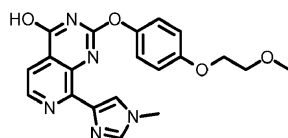
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,92 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 1,48 - 1,61 (m, 1 H), 1,72 (q, J = 6,91 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,19 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,48 (br. s., 1 H), 8,57 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,72 (br. s., 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$, 380; encontrado, 380.

Ejemplo 81: 2-(3,4-difluorofenoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



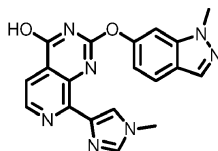
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51% a partir de 3,4-difluorofenol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,42 (s, 3 H), 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,66 - 7,81 (m, 4 H), 8,48 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 13,45 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 356; encontrado, 356.

Ejemplo 82: 2-[4-(2-metoxietoxi)fenoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



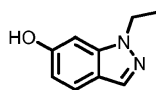
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 4-(2-metoxietoxi) fenol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,61 (s, 3 H), 3,68 - 3,75 (m, 2 H), 4,13 - 4,25 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,89 (br. s., 1 H), 13,44 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$, 394; encontrado, 394.

Ejemplo 83: 8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(1-metilindazol-6-il) oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



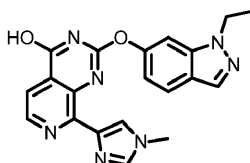
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25% a partir de 1-metil-1H-indazol-6-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,97 (br. s., 3 H), 4,06 (s, 3 H), 6,98 (br. s., 1 H), 7,21 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,52 (br. s., 1 H), 7,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 13,40 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$, 374; encontrado, 374.

Preparación 84A: 1-etil-1H-indazol-6-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 1-etilindazol-6-amina de acuerdo con el procedimiento para la preparación de 61A. [M+H] Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, 163; encontrado, 163.

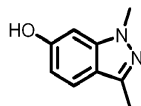
Ejemplo 84: 2-(1-etilindazol-6-il) oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% a partir de 1-etil-1H-indazol-6-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,27 - 1,41 (m, 3 H), 2,91 (br. s., 3 H), 4,37 - 4,52 (m, 2 H), 6,90 (br. s., 1 H), 7,20 (dd, J = 8,72,

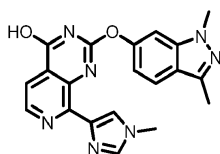
1,89 Hz, 1H), 7,51 (br. s., 1 H), 7,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 13,39 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₇N₇O₂, 388; encontrado, 388.

Preparación 85A: 1,3-dimetil-1H-indazol-6-ol



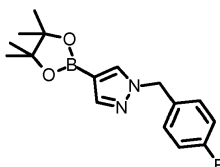
- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57% a partir de 1,3-dimetilindazol-6-amina de acuerdo con el procedimiento para la preparación de 61A. [M+H] Calculado para C₉H₁₀N₂O, 163; encontrado, 163.

Ejemplo 85: 2-(1,3-dimetilindazol-6-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



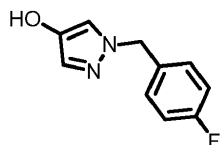
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 1,3-dimetil-1H-indazol-6-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 79. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,53 (s, 3 H), 3,01 (br. s., 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,06 (br. s., 1 H), 7,12 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H), 7,65 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₇N₇O₂, 388; encontrado, 388.

Preparación 86A: 1-(4-fluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



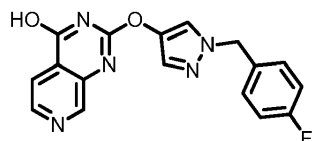
- 15 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,94 g, 10 mmol), bromuro de 4-fluorobencilo (2,23 g, 12 mmol) y K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 130°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-80%, EA: hexanos) para producir 1,36 g (45%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18 - 1,29 (m, 12 H), 5,32 (s, 2 H), 7,08 - 7,25 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₆H₂₀BFN₂O₂, 303; encontrado, 303.

Preparación 86B: 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-ol



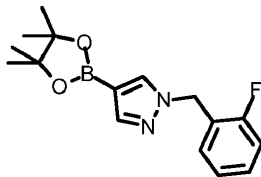
- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 1-(4-fluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación 66A. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,12 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₀H₉FN₂O, 193; encontrado, 193.

Ejemplo 86: 2-[1-(4-fluorobencil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



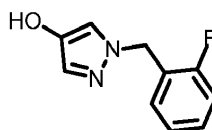
- 30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66% a partir de 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para el Preparación del Ejemplo 34. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,34 (s, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,55 (br. s., 1 H), 8,83 (br. s., 1 H), 13,09 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₂FN₅O₂, 338; encontrado, 338.

Preparación 87A: 1-(2-fluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



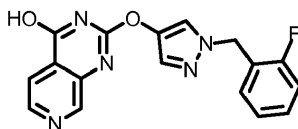
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38% a partir de bromuro de 2-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación 86A. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{20}BFN_2O_2$, 303; encontrado, 303.

5 Preparación 87B: 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de 1-(2-fluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación 66A. [M+H] Calculado para $C_{10}H_9FN_2O$, 193; encontrado, 193.

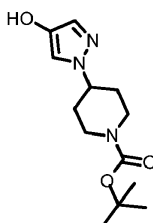
10 Ejemplo 87: 2-[1-(2-fluorobencil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 54% a partir de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,41(s, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,55 (br. s., 1H), 8,82 (br. s., 1 H), 13,10 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{17}H_{12}FN_5O_2$, 338; encontrado, 338.

15

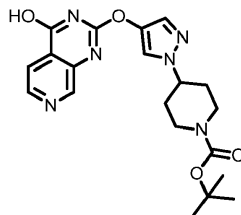
Preparación 88A: 4-(4-hidroxipirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91% a partir de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo al procedimiento para la preparación 66A. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,41 (s, 9 H), 1,62 - 1,79 (m, 2 H), 1,82 - 1,99 (m, 2 H), 2,86 (br. s., 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 2 H), 4,13 (tt, J = 11,46, 3,95 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{13}H_{21}N_3O_3$, 268; encontrado, 268.

20

Ejemplo 88: 4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

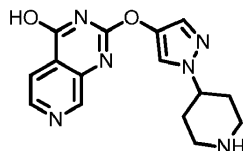


25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 48% a partir de 4-(4-hidroxipirazol-1-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,42 (s, 9 H), 1,80 (qd, J = 12,08, 4,42 Hz, 2 H), 1,89 - 2,13 (m, 2 H), 2,92 (br. s., 2 H),

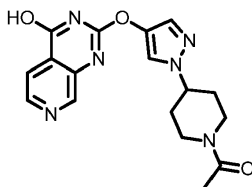
4,05 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 4,25 - 4,49 (m, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 8,15 (br. s., 1 H), 8,60 (br. s., 1 H), 8,92 (br. s., 1 H), 12,97 - 13,28 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₄N₆O₄, 413; encontrado, 413.

Ejemplo 89: 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



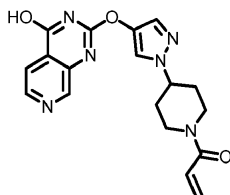
5 A 4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,24 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) a 0°C se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2,4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y se secaron a alto vacío para producir 220 mg (100%) del compuesto del título (sal clorhidrato) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 - 2,35 (m, 4 H), 2,85 - 3,10 (m, 2 H), 3,24 - 3,41 (m, 1 H), 3,99 - 4,67 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,85 - 8,19 (m, 2 H), 8,48 - 8,94 (m, 2 H), 13,14 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₆N₆O₂, 313; encontrado, 313.

Ejemplo 90: 1-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]etanona



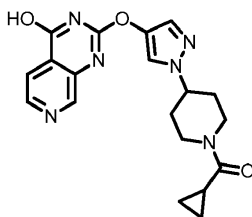
15 A una solución de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (25 mg, 0,065 mmol) en THF (1 mL) trietilamina se le añadió trietilamina (27 μL, 0,2 mmol) y cloruro de acetilo (5,2 μL, 0,065 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (0,1 mL) y la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20%, MeOH:DCM) para proporcionar 12 mg (53%) del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,69 - 1,96 (m, 2 H), 1,98 - 2,13 (m, 5 H), 2,60 - 2,77 (m, 2 H), 3,93 (s, 1 H), 4,37 - 4,53 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 13,01 - 13,23 (m, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₈N₆O₃, 355; encontrado, 355.

Ejemplo 91: 1-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25% a partir de cloruro de acrililo y de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 90. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,83 (br. s., 2 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,60 - 2,90 (m, 2 H), 4,20 (br. s., 1 H), 4,40 - 4,59 (m, 2 H), 5,70 (dd, J = 10,48, 2,40 Hz, 1 H), 6,12 (dd, J = 16,80, 2,40 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 16,67, 10,61 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₈N₆O₃, 367; encontrado, 367.

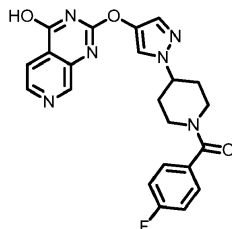
Ejemplo 92: ciclopropil-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]metanona



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25% a partir de cloruro de ciclopropanocarbonilo y de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 90. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,72 (d, J = 7,83 Hz, 4 H), 1,68 - 1,97 (m, 2 H), 1,98 - 2,18 (m, 3 H), 2,60 - 2,88

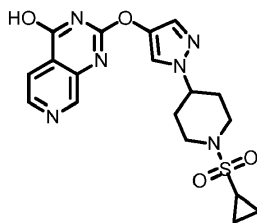
(m, 2 H), 4,31 - 4,56 (m, 3 H), 7,65 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,79 - 8,92 (m, 1 H), 13,10 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{19}H_{20}N_6O_3$, 381; encontrado, 381.

Ejemplo 93: (4-fluorofenil)-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]metanona



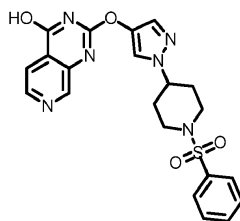
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29% a partir de cloruro de 4-fluorobenzilo y de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il) oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 90. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84 - 2,23 (m, 4 H), 2,59 - 2,65 (m, 1 H), 2,88 - 3,13 (m, 1 H), 4,38 - 4,53 (m, 2 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,52 (dd, J = 8,59, 5,56 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 13,10 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{22}H_{19}FN_6O_3$, 435; encontrado, 435.

10 Ejemplo 94: 2-[1-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



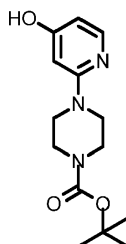
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21% a partir de cloruro de ciclopropanosulfonilo y de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,89 - 1,06 (m, 4H), 1,94 - 2,24 (m, 4 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,96 - 3,14 (m, 1 H), 3,65 - 3,81 (m, 1H), 4,02 - 4,17 (m, 2 H), 4,28 - 4,43 (m, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 8,10 - 8,21 (m, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 13,10 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $C_{18}H_{20}N_6O_4S$, 417; encontrado, 417.

Ejemplo 95: 2-[1-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



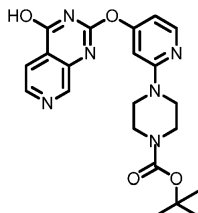
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18% a partir de cloruro de bencenosulfonilo y de 2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 90. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,11 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,59 (br. s., 2 H), 3,75 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 4,21 (t, J = 11,24 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 7,58 Hz, 2 H), 7,73 - 7,83 (m, 3 H), 7,87 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 13,09 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_4S$, 453; encontrado, 453.

25 Preparación 96A: 4-(4-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



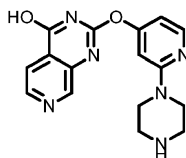
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65% a partir de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 67C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,38 - 1,46 (m, 9 H), 3,43 - 3,67 (m, 8 H), 6,11 (s, 1 H), 6,16 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 10,03 - 10,24 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 280; encontrado, 280.

5 Preparación 96B: 4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 4-(4-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,43 (s, 9 H), 3,39 - 3,45 (m, 4 H), 3,49 - 3,57 (m, 4 H), 6,71 (dd, J = 5,56, 1,77 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 13,22 (br. s., 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$, 425; encontrado, 425.

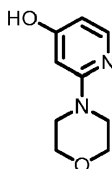
Ejemplo 96: 2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



15 A una solución de 4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipiridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,12 mmol) en dioxano (5 mL) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de HCl (4 N) en dioxano (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se concentró y el residuo se trituró en éter dietílico. Se filtró el sólido para producir 17 mg (43%) del producto deseado (sal clorhidrato) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,19 (br. s., 4 H), 3,80 (br. s., 4 H), 6,86 (d, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 8,53 - 8,61 (m, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 9,22 (br. s., 2 H), 13,09 - 13,66 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$, 325; encontrado, 325.

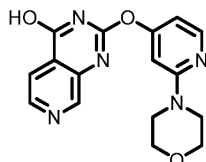
20

Preparación 97A: 2-morfolin-4-ilpiridin-4-ol



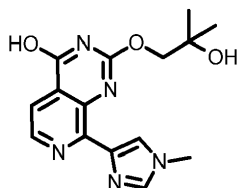
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88% a partir de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 67C. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,31 - 3,43 (m, 4 H), 3,61 - 3,74 (m, 4 H), 6,08 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 10,16 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 181; encontrado, 181.

Ejemplo 97: 2-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



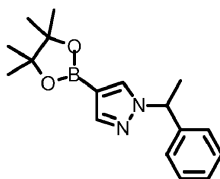
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 2-morfolin-4-ilpiridin-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,43 - 3,55 (m, 4 H), 3,64 - 3,75 (m, 4 H), 6,68 - 6,77 (m, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 1 H), 7,86 - 7,96 (m, 1 H), 8,19 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 13,21 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$, 326; encontrado, 326.

Ejemplo 98: 2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



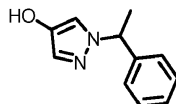
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 2-metilpropano-1,2-diol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,27 (6H, s), 3,98 (3H, s), 4,34 (2H, s), 7,95 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 9,20 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$, 316; encontrado, 316.

Preparación 99A: 1-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



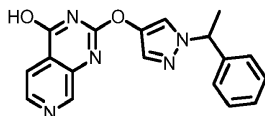
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 1-bromoetilbenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación 86A. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_2$, 299; encontrado, 299.

10 Preparación 99B: 1-(1-feniletil)pirazol-4-ol



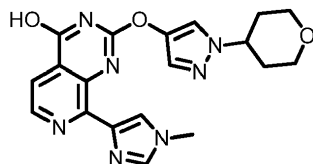
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67% a partir de 1-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol de acuerdo con el procedimiento para la preparación 66A. [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 189; encontrado, 189.

15 Ejemplo 99: 1-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



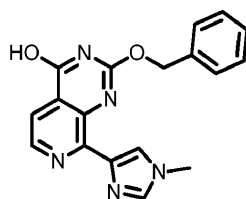
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 1-(1-feniletil)pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,83 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H), 5,57 - 5,69 (m, 1 H), 7,24 - 7,44 (m, 5 H), 7,66 (s, 1 H), 7,88 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,54 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 13,10 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 334; encontrado, 334.

Ejemplo 100: 8-(1-metilimidazol-4-il)-2-[1-(oxan-4-il)pirazol-4-il] oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



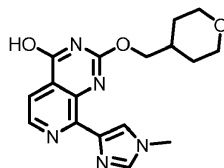
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28% a partir de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ol y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento de preparación del Ejemplo 34. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,90 - 2,12 (m, 4 H), 3,49 (td, $J = 11,24, 3,03$ Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,99 (d, $J = 10,61$ Hz, 2 H), 4,38 - 4,55 (m, 1H), 7,71 (s, 2 H), 7,83 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,39 (br. s., 1 H), 8,56 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$, 394; encontrado, 394.

Ejemplo 101: 8-(1-metilimidazol-4-il)-2-fenilmetoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



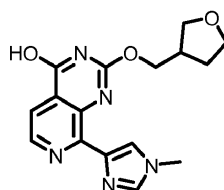
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de alcohol bencílico y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,74 (br. s., 3 H), 5,58 (br. s., 2 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 7,98 - 8,19 (m, 1 H), 8,48 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 12,66 - 13,47 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 334; encontrado, 334.

Ejemplo 102: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxan-4-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



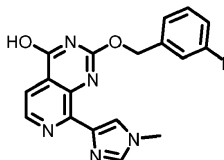
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8% a partir de tetrahidropiran-4-metanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,40 (br. s., 2 H) 1,68 (br. s., 2 H) 2,13 (br. s., 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 3 H) 3,60 - 4,03 (m, 4 H) 4,19 - 4,46 (m, 2 H) 7,52 - 8,27 (m, 3 H) 8,47 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 12,56 - 13,40 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$, 342; encontrado, 342.

Ejemplo 103: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxolan-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



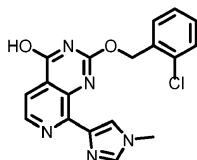
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% a partir de tetrahidrofuran-3-ilmetanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,55 - 1,89 (m, 1 H) 2,04 (br. s., 1 H) 2,77 (br. s., 1 H) 3,67 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 3,70 - 3,96 (m, 5 H) 4,46 (br. s., 2 H) 7,57 - 8,31 (m, 3 H) 8,47 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 12,40 - 13,45 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$, 328; encontrado, 328.

20 Ejemplo 104: 2-[(3-fluorofenil) metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



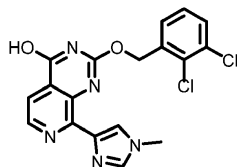
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de alcohol 3-fluorobencílico y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,82 (s, 3H) 5,53 (s, 2 H) 7,11 - 7,32 (m, 1 H) 7,27 - 7,55 (m, 3 H) 7,65 - 7,81 (m, 1 H) 7,96 - 8,22 (m, 2 H) 8,51 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 12,71 - 13,58 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$, 352; encontrado, 352.

Ejemplo 105: 2-[(2-clorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



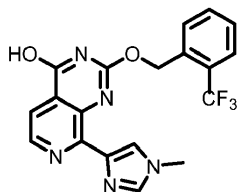
A una solución de (2-clorofenil)metan-1-ol (220 mg, 1,55 mmol) en DMA (10 mL) a 0°C se le añadió NaH (75 mg, 1,92 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió entonces 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (200 mg, 0,77 mmol), y la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. Se eliminó el DMA al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 160 mg (57%) del producto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,70 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 7,34 - 7,36 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 2H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 368; encontrado, 368.

Ejemplo 106: 2-[(2,3-diclorofenil) metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



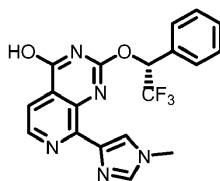
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32,5% a partir de (2,3-diclorofenil) metan-1-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 105. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,69 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,37 - 7,62 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 402; encontrado, 402.

Ejemplo 107: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[2-(trifluorometil) fenil] metoxi pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol



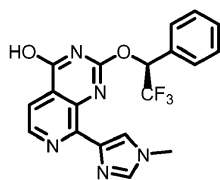
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de [2-(trifluorometil)fenil]metan-1-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 105. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,72 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 7,66 - 7,85 (m, 6H), 8,03 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 402; encontrado, 402.

Ejemplo 108: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-ol



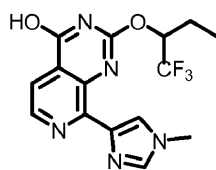
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26% a partir de (1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 105. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,81 (s, 3H), 6,75 - 6,77 (m, 1H), 7,40 - 7,70 (m, 7H), 8,13 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 402; encontrado, 402.

Ejemplo 109: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi]pirido [3,4-d]pirimidin-ol



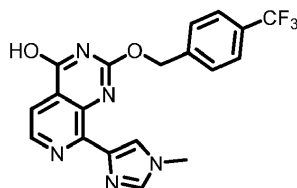
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de (1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-ol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 105. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3,81 (s, 3H), 6,75 - 6,77 (m, 1H), 7,40 - 7,70 (m, 7H), 8,13 (s, 1H), 8,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 402; encontrado, 402.

Ejemplo 110: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)oxi] pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol



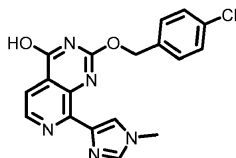
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 14% a partir de 1,1,1-trifluoro-2-butanol y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,82 - 1,24 (m, 3 H) 1,63 - 2,11 (m, 2 H) 3,60 - 3,95 (m, 3 H) 5,76 - 6,07 (m, 1 H) 7,50 - 8,21 (m, 3 H) 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 354; encontrado, 354.

Ejemplo 111: 8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[4-(trifluorometil) fenil] metoxi pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol



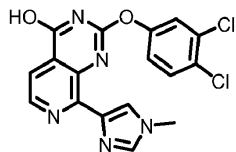
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% a partir de 4-hidroximetilbenzotrifluoruro y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,81 (s, 3 H) 5,72 (s, 2 H) 7,69 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,88 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,95 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 12,67 - 13,71 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 402; encontrado, 402.

Ejemplo 112: 2-[(4-clorofenil) metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



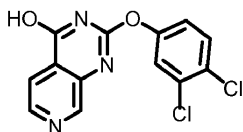
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de alcohol 4-clorobencílico y 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 72. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,80 (s, 3 H) 5,74 (s, 2 H) 7,69 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,88 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 12,61 - 13,70 (m, 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 368; encontrado, 368.

Ejemplo 113: 2-(3,4-diclorofenoxi)-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



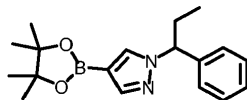
A una solución de 2-cloro-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,38 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió 3,4-diclorofenol (190 mg, 1,15 mmol) y DIEA (150 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante una noche. Se concentró la DMF al vacío y el residuo se purificó por HPLC para producir 35 mg (23,6%) del producto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,70 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 3H), 8,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 388; encontrado, 388.

Ejemplo 114: 2-(3,4-diclorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



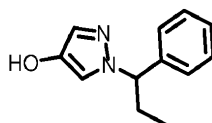
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15% a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 3,4-dicloro-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 113. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 7,42-7,45 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,6Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,24 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 308; encontrado, 308.

Preparación 115 A: 1-(1-fenilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



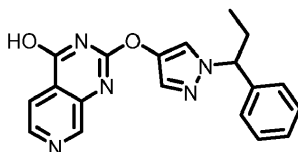
5 A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,97 g, 5 mmol), 1-fenil-propanol (1,36 g, 10 mmol) y trifenilfosfina (2,63 g, 10 mmol) en THF (50 mL) se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,3 g, 10 mmol) en THF (5 mL). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a reflujo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30%, EA: hexanos) para producir 1,36 g (45%) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M + H] Calculado para $C_{18}H_{25}BN_2O_2$, 313; encontrado, 313.

Preparación 115 B: 1-(1-fenilpropil)pirazol-4-ol



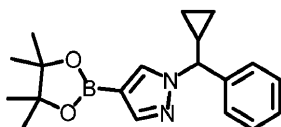
10 Se disolvió 1-(1-fenilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,9 g, 6,9 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron NaOH 2,5 M (6 mL, 15,8 mmol) y solución de H_2O_2 al 30 por ciento en agua (1,6 mL, 15,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título 1-bencil-1H-pirazol-4-ol en forma de un sólido blancuzco (0,56 g, 40%). [M + H] Calculado para $C_{12}H_{14}N_2O$, 203; encontrado, 203.

Ejemplo 115: 2-[[1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



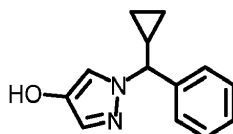
20 Una mezcla de carbonato de cesio (1,82 g, 5,6 mmol), 1-(1-fenilpropil)pirazol-4-ol (0,56 g, 2,8 mmoles), CuI (25 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-azaquinazolona (254 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de sílice (0-15%, MeOH: DCM) para proporcionar 140 mg (29%) del producto deseado en forma de un sólido beige. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 0,85 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,98 - 2,44 (m, 2 H) 5,30 (dd, J = 9,35, 6,32 Hz, 1 H) 7,22 - 7,43 (m, 5 H) 7,58 - 7,73 (m, 1 H) 7,78 - 7,94 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H), 8,44 - 8,91 (m, 2 H), 13,09 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{19}H_{17}N_5O_2$, 348; encontrado, 348.

Preparación 116 A: 1-[ciclopropil(fenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



30 A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,97 g, 5 mmol), alcohol 1- α -ciclopropilbencílico (1,04 g, 7 mmol) y trifenilfosfina (1,45 g, 5,5 mmol) en THF (10 mL) se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,15 g, 5 mmol) en THF (5 mL). La solución de reacción se agitó durante 30 min y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30%, EA: hexanos) para producir 1,12 g (70%) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{19}H_{25}BN_2O_2$, 325; encontrado, 325.

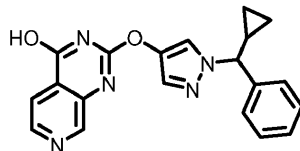
Preparación 116 B: 1-[ciclopropil(fenil)metil]pirazol-4-ol



35 Se disolvió 1-[ciclopropil(fenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,12 g, 3,6 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron NaOH 2,5 M (2,9 mL, 7,2 mmol) y solución al 30 por ciento de H_2O_2 en agua (0,8 mL, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, el pH se ajustó

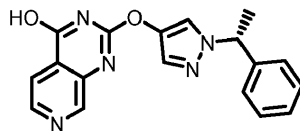
a 2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título 1-bencil-1H-pirazol-4-ol en forma de un sólido blanquecino (0,48 g, 62%). $[\text{M} + \text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, 215; encontrado, 215.

Ejemplo 116: 2-({1-[ciclopropil(fenil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



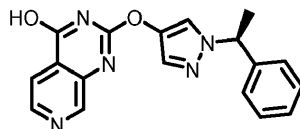
Una mezcla de carbonato de cesio (1,43 g, 4,4 mmol), 1-[ciclopropil(fenil)metil]pirazol-4-ol (0,48 g, 2,2 mmol), CuI (20 mg, 0,11 mmol) y 2-cloro-7-azaquinazolina (200 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 130°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de sílice (0-15%, MeOH: DCM) para proporcionar 224 mg (57%) del producto deseado en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0,35 - 0,96 (m, 4 H) 1,68 - 1,98 (m, 1 H) 4,69 (d, J = 10,11 Hz, 1 H) 7,15 - 7,50 (m, 5 H) 7,66 (s, 1 H) 7,78 - 8,06 (m, 1 H) 8,19 - 8,37 (m, 1 H) 8,54 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 8,83 (br. s., 1 H) 13,11 (br. s., 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$, 360; encontrado, 360.

Ejemplo 117: 2-({1-[(1R)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



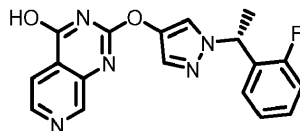
A una solución de 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,83 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 1-[(1R)-1-feniletil]pirazol-4-ol (470 mg, 2,5 mmol), CuI (160 mg, 0,83 mmol) y Cs_2CO_3 (540 mg, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a 125°C durante la noche. Se eliminó el DMF y el residuo se purificó mediante FC (2:1, MeOH: DCM) para producir 30 mg (11%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 5,62 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M} + \text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 334; encontrado, 334.

Ejemplo 118: 2-({1-[(1S)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



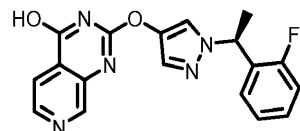
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-[(1S)-1-feniletil]pirazol-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 117. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,84 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 5,62 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M} + \text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 334; encontrado, 334.

Ejemplo 119: 2-({1-[(1R)-1-(2-fluorofenil)-etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



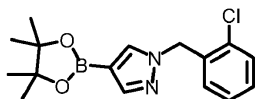
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 10% a partir de 1-[(1R)-1-(2-fluorofenil)-etil]-1H-pirazol-4-ol y 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 117. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H), δ 5,88 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). $[\text{M} + \text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$, 352; encontrado, 352.

Ejemplo 120: 2-({1-[(1s)-1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



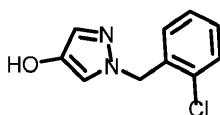
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 10% a partir de 1-[(1S)-(2-fluorofenil)-etil]-1H-pirazol-4-ol y 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidina-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 117. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,83 (d, J = 6,9 Hz, 3H), δ 5,88 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$, 352; encontrado, 352.

Preparación 121 A: 1-[(2-clorofenil) metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



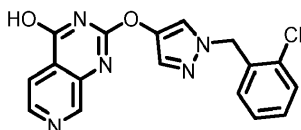
A una mezcla de 4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2 g, 10 mmol), alcohol 2-clorobencílico (2,9 g, 20 mmol) y trifenilfosfina (5,3 g, 20 mmol) en THF (50 mL) se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (4,6 g, 20 mmol) en THF (10 mL). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a reflujo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30%, EA: hexanos) para producir 1,9 g (59%) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M + H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BClN}_2\text{O}_2$, 319; encontrado, 319.

Preparación 121 B: 1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-ol



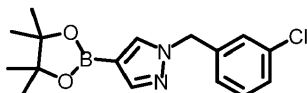
Se disolvió 1-[(2-clorofenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,9 g, 6,9 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron NaOH 2,5 M (6 mL, 15,8 mmol) y solución al 30 por ciento en agua de H_2O_2 (1,6 mL, 15,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título 1-bencil-1H-pirazol-4-ol en forma de un sólido blancuzco (0,48 g, 34%). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, 209; encontrado, 209.

Ejemplo 121: 2-([1-[(2-clorofenil) metil]-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



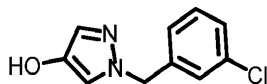
Una mezcla de carbonato de cesio (1,10 g, 3,4 mmol), 1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-ol (0,48 g, 1,7 mmol), CuI (18 mg, 0,01 mmol) y 2-cloro-7-azaquinazolona (154 mg, 0,85 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de sílice (0-15%, MeOH: DCM) para producir 280 mg (92%) del producto deseado como un sólido beige. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,39 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 1 H) 7,63 - 7,75 (m, 1 H) 7,78 - 7,99 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,55 (br. s., 1 H) 8,76 (br. s., 1 H) 13,11 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 354; encontrado, 354.

Preparación 122 A: 1-[(3-clorofenil) metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2 g, 10 mmol), alcohol 3-clorobencílico (2,9 g, 20 mmol) y trifenilfosfina (5,3 g, 20 mmol) en THF (50 mL) se le añadió lentamente una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (4,6 g, 20 mmol) en THF (10 mL). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a reflujo y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30%, EA: Hexanos) para producir 2,9 g (91%) del compuesto del título como un aceite amarillo. [M + H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BClN}_2\text{O}_2$, 319; encontrado, 319.

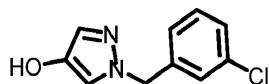
Preparación 122 B: 1-[(3-clorofenil) metil] pirazol-4-ol



Se disolvió 1-[(3-clorofenil)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (2,9 g, 9,1 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron NaOH 2,5 M (7,9 mL, 18,3 mmol) y solución al 30% en agua de H_2O_2 (2,1 mL, 18,3 mmol)

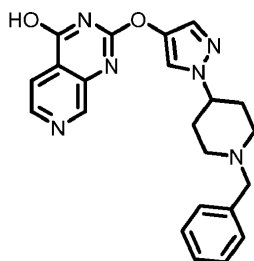
y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 0,56 g (40%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. [M+H]⁺ Calculado para C₁₀H₉ClN₂O, 209; encontrado, 209.

5 Ejemplo 122: 2-({1-[(3-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



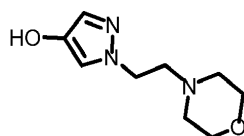
Una mezcla de carbonato de cesio (1,82 g, 5,6 mmol), 1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-ol (0,56 g, 2,8 mmol), CuI (25 mg, 0,14 mmol) y 2-cloro-7-azaquinazolona (254 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 140°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de sílice (0-15%, MeOH: DCM) para producir 140 mg (29%) del producto deseado como un sólido beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 5,36 (s, 2 H), 7,20 - 7,47 (m, 4 H), 7,67 (s, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,53 (br. s., 1 H), 8,84 (s, 1 H), 13,11 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₂ClN₅O₂, 354; encontrado, 354.

Ejemplo 123: 2-({1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



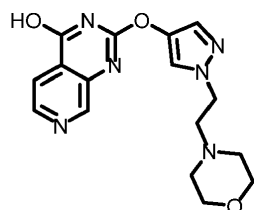
15 A una solución de 2-(1-piperidin-4-yl)pirazol-4-ol (25 mg, 0,065 mmol) en DMF (1 mL) y benzaldehído (35 μL, 0,33 mmol) a 0°C se le añadió STAB (21 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (0,1 mL) y la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20%, MeOH: DCM) para proporcionar 6 mg (21%) del producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,74 - 2,22 (m, 6 H), 2,82 - 3,03 (m, 2 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 4,00 - 4,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,45 (m, 5 H), 7,62 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,47-8,58 (m, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,94 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₂N₆O₂, 403; encontrado, 403.

Preparación 124: 1-(2-morfolin-4-iletil)pirazol-4-ol



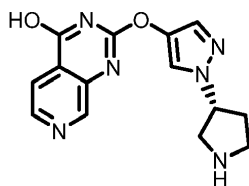
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etil]morfolina de acuerdo con el procedimiento para la preparación 115 B. [M+H]⁺ Calculado para C₉H₁₅N₃O₂, 198; encontrado, 198.

Ejemplo 124: 2-({1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



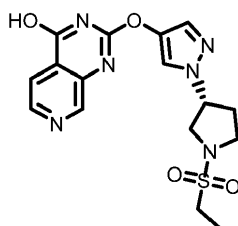
30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39% a partir de 1-(2-morfolin-4-iletil)pirazol-4-ol y 2-cloro-7-azaquinazolona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del compuesto 115. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,47 (d, J = 4,04 Hz, 4H), 2,67 - 3,01 (m, 2 H), 3,49 - 3,70 (m, 4 H), 4,10 - 4,34 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 12,99 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₈N₆O₃, 343; encontrado, 343.

Ejemplo 125: 2-({1-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



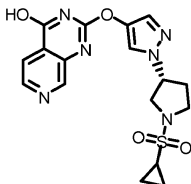
A una mezcla de (3R)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]pirrolidin-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0,31 mmol) en DCM se le añadió CF_3COOH (5 mL) a TA. La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró para producir el compuesto del título (84 mg, 91%). RMN de ^1H (400MHz, MeOD-d_4): δ 2,32 - 2,50 (m, 2H), 3,20 - 3,75 (m, 4H), 5,13 - 5,18 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$, 299; encontrado, 299.

Ejemplo 126: 2-((1-((3R)-1-(etanosulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



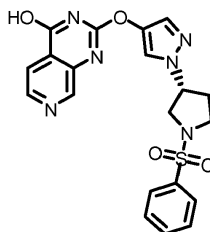
A una solución de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg (0,34 mmol) en THF (20 mL) se le añadió cloroetilsulfona (86 mg, 0,67 mmol) y DIEA (216 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para obtener 50 mg (38%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,41 - 2,50 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,46 - 3,81 (m, 4H), 5,02 - 5,07 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3$, 391; encontrado, 391.

Ejemplo 127: 2-((1-((3R)-1-(ciclopropanosulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



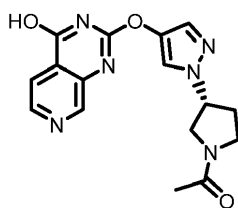
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol y clorociclopropilsulfona de acuerdo con el procedimiento de la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,94 - 0,97 (m, 4H), 2,43 - 2,67 (m, 3H), 3,48 - 3,83 (m, 4H), 5,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 403; encontrado, 403.

Ejemplo 128: 2-((1-((3R)-1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



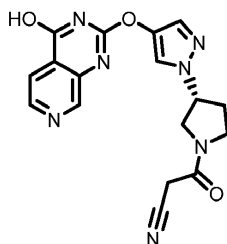
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol y clorofenilsulfona de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,25 - 2,30 (m, 2H), 3,34 - 3,69 (m, 4H), 4,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,56 - 7,89 (m, 7H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 439; encontrado, 439.

Ejemplo 129: 1-((3R)-3-[4-((4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-etan-1-ona



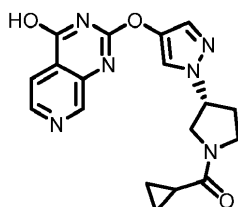
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de acetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,97 (s, 3H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,44 - 3,98 (m, 4H), 4,97 - 5,06 (m, 1H), 7,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,55(d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H]
5 Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$, 341, encontrado, 341.

Ejemplo 130: 3-[(3R)-3-[4-({4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo



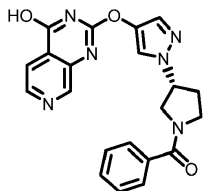
A una mezcla del compuesto 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,50 mmol) y Et_3N (254 mg, 2,52 mmol) en MeOH, se le añadió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético (110 mg, 0,60 mmol) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20: 1, DCM: MeOH) para producir 74 mg (41%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,30 - 2,49 (m, 2H), 3,50 - 4,0 0(m, 6H), 4,98 - 5,09 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87(d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51(d, J = 6,8 Hz, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3$, 366, encontrado, 366.

15 Ejemplo 131: 2-({1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



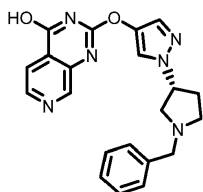
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de ciclopropanocarbonilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,72 - 0,74 (m, 4H), 1,77 - 1,82 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 3,46 - 4,16 (m, 4H), 4,98 - 5,11 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,5 5 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 367, encontrado, 367.

Ejemplo 132: 2-({1-[(3R)-1-benzoilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



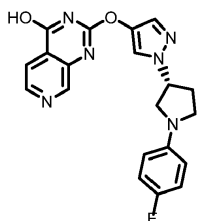
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de benzoilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,34 - 2,48 (m, 2H), 3,57 - 3,97 (m, 4H), 4,96 - 5,11 (m, 1H), 7,44 - 7,89 (m, 7H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 403, encontrado, 403.

Ejemplo 133: 2-({1-[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



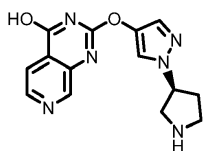
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18% a partir de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y (bromometil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,12 - 2,58 (m, 3H), 2,79 - 2,95 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,88 - 4,92 (m, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$, 489, encontrado, 489.

Ejemplo 134: 2-([1-((3R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



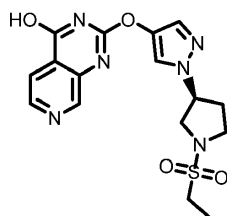
Una mezcla de 2-[1-((3R)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,50 mmol), 1-fluoro-4-yodo-benceno (0,76 mmol), t-BuONa (242 mg, 2,5 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol) en DMF se agitó durante 2 h bajo atmósfera de N_2 a 130°C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC para producir 4 mg (2%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,47 - 2,50 (2H, m), 3,33 - 3,73 (4H, m), 5,12 - 5,15 (1H, m), 6,58 - 6,60 (2H, m), 7,03 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,17 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,81 (1H, s), 13,10 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$, 393; encontrado, 393.

Ejemplo 135: 2-([1-((3S)-Pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



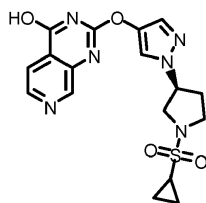
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90% a partir de (3S)-3-[4-(4hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]pirrolidin-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125. RMN de ^1H (400MHz, MeOD- d_4): δ 2,32 - 2,50 (m, 2H), 3,20 - 3,75 (m, 4H), 5,13 - 5,18 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$, 299; encontrado, 299.

Ejemplo 136: 2-([1-((3S)-1-(etanosulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



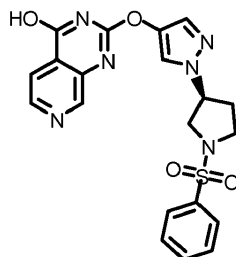
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloroetilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,41 - 2,50 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,46 - 3,81 (m, 4H), 5,02 - 5,07 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,13 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 391; encontrado, 391.

Ejemplo 137: 2-([1-((3S)-1-(ciclopropanosulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



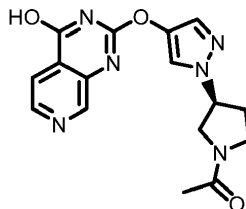
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxy]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y clorociclopropilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,94 - 0,97 (m, 4H), 2,43 - 2,67 (m, 3H), 3,48 - 3,83 (m, 4H), 5,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 4,8$ Hz 1H), 8,26 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4,8$ Hz 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 403; encontrado, 403.

Ejemplo 138: 2-([1-((3S)-1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



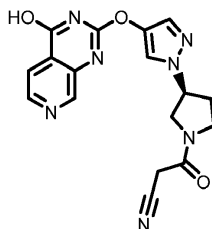
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxy]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y clorofenilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,25 - 2,30 (m, 2H), 3,34 - 3,69 (m, 4H), 4,9 1(t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,56 - 7,89 (m, 7H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 439, encontrado, 439.

Ejemplo 139: 1-[(3S)-3-[4-([4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-etan-1-ona



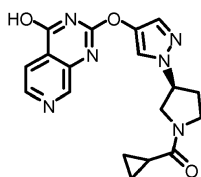
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxy]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de acetilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,97 (s, 3H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 3,44 - 3,98 (m, 4H), 4,97 - 5,06 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$, 341, encontrado, 341.

20 Ejemplo 140: 3-[(3S)-3-[4-([4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo



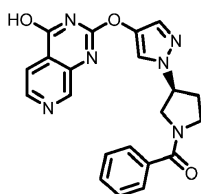
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxy]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 130. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,30 - 2,49 (m, 2H), 3,50 - 4,00 (m, 6H), 4,98 - 5,09 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,87(d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3$, 366, encontrado, 366.

Ejemplo 141: 2-(1-[(3S)-1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



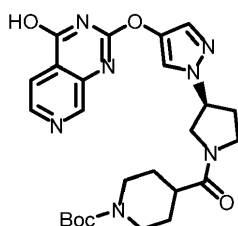
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de ciclopropanocarbonilo de acuerdo con el procedimiento para preparar el Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,72 - 0,74 (m, 4H), 1,77 - 1,82 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 3,46 - 4,16 (m, 4H), 4,98 - 5,11 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 367, encontrado, 367.

Ejemplo 142: 2-((1-((3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



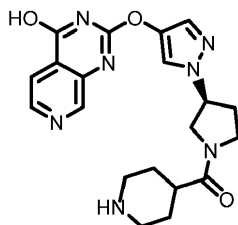
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de benzoilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,34 - 2,48 (m, 2H), 3,57 - 3,97 (m, 4H), 4,96 - 5,11 (m, 1H), 7,44 - 7,89 (m, 7H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 403, encontrado, 403.

Preparación 143 A: 4-(((3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-il)pirazolil]pirrolidinil}carbonil)piperidin-carboxilato de terc-butilo



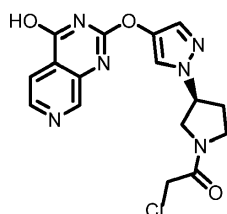
15 Una mezcla de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,50 mmol), mono-ter-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (138 mg, 0,60 mmol), DIEA (1 mL) y HATU (267 mg, 0,70 mmol) en DCM se agitó durante una noche a TA y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir 126 mg (50%) del compuesto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5$, 510; encontrado, 510.

20 Ejemplo 143: 2-((1-((3S)-1-(piperidina-4-carbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)oxi)pirido[d]pirimidin-4-ol



25 A una mezcla de 4-(((3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-il)pirazolil]pirrolidinil}carbonil)piperidin-carboxilato de terc-butilo (126 mg, 0,25 mmol) en DCM se le añadió CF_3COOH (2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir 20 mg (30%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 1,88 - 2,02 (m, 4H), 2,48 - 2,55 (m, 2H), 3,04 - 3,10 (m, 3H), 3,33 - 3,96 (m, 5H), 4,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,90 - 5,06 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$, 410; encontrado, 410.

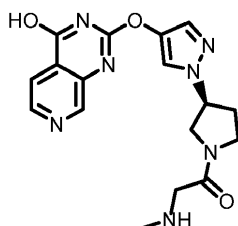
Preparación 144 A: 1-(3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-il)pirazolil]pirrolidinil-2-cloroetan-1-ona)



5

A una solución de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,50 mmol) y DIEA (1 mL) en THF se le añadió cloruro de cloroacetilo (68 mg, 0,60 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FC (20: 1, DCM: MeOH) para producir 188 mg (91%) del compuesto del título.

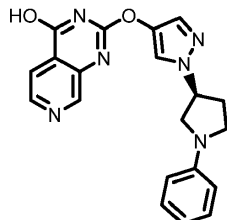
Ejemplo 144: 1-[(3S)-3-[4-((4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona



10

Se agitó 1-[(3S)-3-[4-((4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)pirazolil] pirrolidinil-2-cloroetan-1-ona) (188 mg, 0,05 mmol) y una solución de metilamina en EtOH (10 mL) durante una noche a TA. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC para producir 9 mg (4,5%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,47 - 2,58 (m, 2H), 2,71 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,68 - 4,02 (m, 6H), 5,02 - 5,10 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,95 - 7,99 (m, 2H), 8,36 (d, J = 5,2Hz, 1H), 8,79 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉N₇O₃, 370; encontrado, 370.

Ejemplo 145: 2-({1-[(3S)-1-fenilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

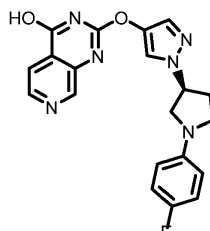


15

Una mezcla de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,50 mmol), bromo-benceno (95 mg, 0,60 mmol), t-BuONa (216 mg, 2,25 mmol), BINAP (31 mg, 0,05 mmol) y Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,05 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 24 h bajo atmósfera de N₂ y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para producir 9 mg (5%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,48 - 2,53 (m, 2H), 3,32 - 3,78 (m, 4H), 5,12 - 5,15 (m, 1H), 6,59 - 6,65 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,2Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₈N₆O₂, 375; encontrado, 375.

20

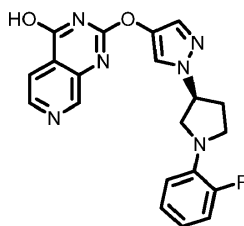
Ejemplo 146: 2-({1-[(3S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



25

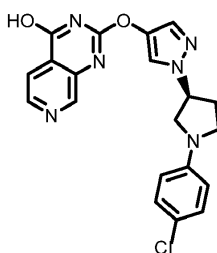
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 7% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fluoro-4-yodo-benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 145. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,47 - 2,50 (m, 2H), 3,33 - 3,73 (m, 4H), 5,12 - 5,15 (m, 1H), 6,58 - 6,60 (m, 2H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₇FN₆O₂, 393; encontrado, 393.

Ejemplo 147: 2-({1-[(3S)-1-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



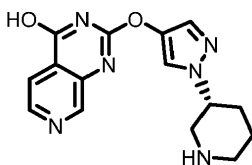
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 12% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fluoro-2-iodo-benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 145. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 2,41 - 2,50 (m, 2H), 3,46 - 3,84 (m, 4H), 5,08 - 5,10 (m, 1H), 6,71 - 6,83 (m, 2H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$, 393; encontrado, 393.

Ejemplo 148: 2-({1-[(3S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



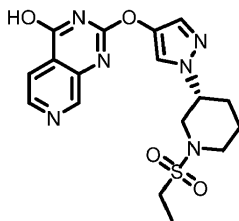
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 6,7% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-cloro-4-yodo-benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 145. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 2,48 - 2,50 (m, 2H), 3,38 - 3,77 (m, 4H), 5,13 - 5,15 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2$, 409; encontrado, 409.

Ejemplo 149: 2-({1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



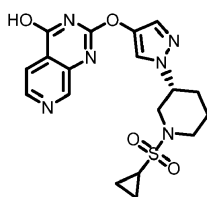
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% de (3R)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]piperidin-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 1,87 - 2,28 (m, 4H), 3,25 - 3,37 (m, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 4,68 - 4,71 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$, 313; encontrado, 313.

Ejemplo 150: 2-({1-[(3R)-1-(etanosulfonyl)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



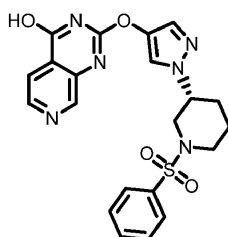
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloroetilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,85 - 2,12 (m, 4H), 2,92 - 3,32 (m, 4H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 405; encontrado, 405.

Ejemplo 151: 2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonyl)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



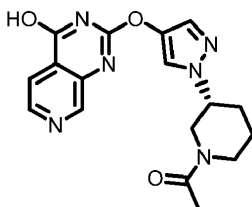
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y clorociclopropilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,94 - 1,01 (m, 4H), 1,68 - 2,13 (m, 4H), 2,66 - 2,69 (m, 1H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 3,22 - 3,28 (m, 1H), 3,53 - 3,56 (m, 1H), 3,80 - 3,84 (m, 1H), 4,37 - 4,41 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 417; encontrado, 417.

Ejemplo 152: 2-([1-((3R)-1-(bencenosulfonil)piperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



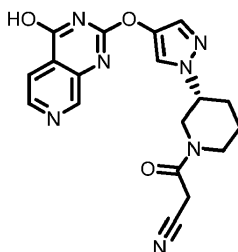
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y clorofenilsulfona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,65 - 2,05 (m, 4H), 2,47 - 2,50 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 10,4\text{ Hz}$, 1H), 3,50 (d, $J = 11,2\text{ Hz}$, 1H), 3,76 (d, $J = 11,2\text{Hz}$, 1H), 4,40 - 4,44 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 6H), 7,88 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 8,87(s, 1H), 13,10 (s, 1H) $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 453, encontrado, 453.

15 Ejemplo 153: 1-[(3R)-3-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-1-ona



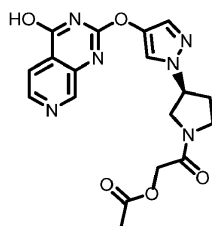
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de acetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,23 - 2,14 (m, 7H), 3,07 - 4,16 (m, 5H), 7,68 (d, $J = 3,2\text{ Hz}$, 1H), 7,88 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1H), 8,54 (d, $J = 4,8\text{ Hz}$, 1H), 8,86 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 13,10 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 355, encontrado, 355.

Ejemplo 154: 3-[(3R)-3-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo



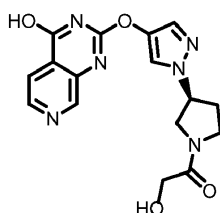
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 130. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,40 - 2,15 (m, 4H), 3,12 - 4,53 (m, 7H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 5,1\text{Hz}$, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,1\text{ Hz}$, 1H), 8,85 (d, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 13,10 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$, 380, encontrado, 380.

Preparación 155 A: acetato de 2-((3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]pirrolidinil)-2-oxoetilo



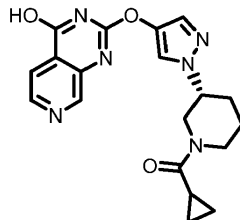
El compuesto del título se preparó en un rendimiento del 85% a partir de 2-[1-((3S)pirrolidin-3-il)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y clorocarbonilmetil éster del ácido acético de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₈N₆O₅, 399; encontrado, 399.

5 Ejemplo 155: 2-hidroxi-1-[(3S)-3-[4-((4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-etan-1-ona



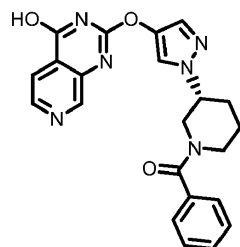
10 Una mezcla de acetato de 2-[(3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]pirrolidinil]-2-oxoetilo (100 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (42 mg, 0,30 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1, DCM: MeOH) para proporcionar 69 mg (78%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,31 - 2,42 (m, 2H), 3,52 - 4,05 (m, 6H), 4,62 - 4,64 (m, 1H), 4,99 - 5,05 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₆N₆O₄, 357; encontrado, 357.

Ejemplo 156: 2-[(1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



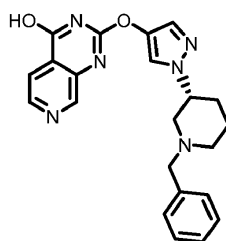
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de ciclopropanocarbonilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,72 - 0,75 (m, 4H), 1,59 - 2,16 (m, 5H), 2,75 - 3,50 (m, 2H), 4,12 - 4,19 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₉H₂₀N₆O₃, 381; encontrado, 381.

20 Ejemplo 157: 2-[(1-[(3R)-1-benzoilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



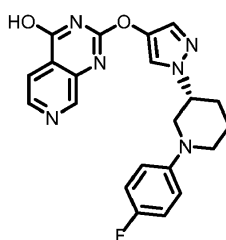
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de benzoilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,50 - 2,19 (m, 4H), 2,98 - 4,57 (m, 5H), 7,39 - 7,46 (m, 5H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,05 - 8,27 (m, 1H), 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₀N₆O₃, encontrado, 417.

Ejemplo 158: 2-[(1-[(3R)-1-bencilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



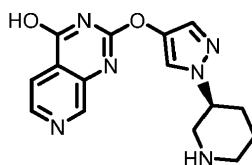
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 42% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y (bromometil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,73 - 2,08 (m, 5H), 2,37 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,77 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3,30 - 3,62 (m, 2H), 4,28 - 4,31 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$, 403, encontrado, 403.

Ejemplo 159: 2-([1-((3R)-1-(4-fluorofenil) piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol



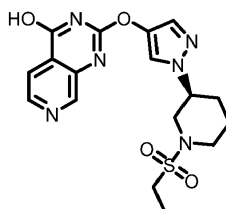
El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 2% a partir de 2-[1-((3R)-3-piperidil)pirazol-4-il]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fluoro-4-yodo-benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 145. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,76 - 2,15 (m, 4H), 2,78 - 2,79 (m, 1H), 3,04 - 3,11 (m, 1H), 3,51 - 3,55 (m, 1H), 3,77 - 3,82 (m, 1H), 4,41 - 4,42 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2$, 407; encontrado, 407.

Ejemplo 160: 2-([1-((3S)-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



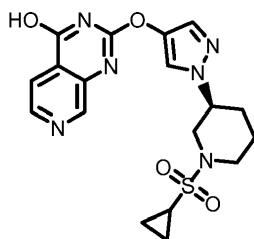
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 91% a partir de (3S)-3-[4-(4-hidroxipiridino [3,4-d]pirimidin-2-iloxi)pirazolil]piperidin-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento para para la preparación del Ejemplo 125. RMN de ^1H (300 MHz, MeOD- d_4): δ 1,87 - 2,28 (m, 4H), 3,25 - 3,37 (m, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 4,68 - 4,71 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$, 313; encontrado, 313

Ejemplo 161: 2-([1-((3S)-1-(etananosulfonyl)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



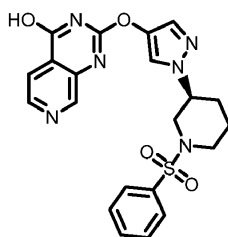
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 33% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,2 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,85 - 2,12 (m, 4H), 2,92 - 3,32 (m, 4H), 3,52 - 3,56 (m, 1H), 3,80 - 3,857 (m, 1H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 405; encontrado, 405.

Ejemplo 162: 2-([1-((3S)-1-(ciclopropanosulfonyl)-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



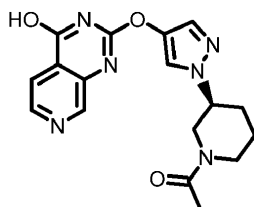
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,94 - 1,01(m, 4H), 1,68 - 2,13 (m, 4H), 2,66 - 2,69 (m, 1H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 3,22 - 3,28 (m, 1H), 3,53 - 3,56 (m, 1H), 3,80 - 3,84 (m, 1H), 4,37 - 4,41 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,09 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 417; encontrado, 417.

Ejemplo 163: 2-([1-((3S)-1-(bencenosulfonyl) piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



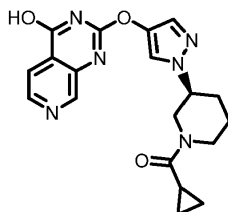
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,65 - 2,05 (m, 4H), 2,47 - 2,50 (m, 1H), 2,74 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,44 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 6H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21(s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 453, encontrado, 453.

Ejemplo 164: 1-[(3S)-3-[4-4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il oxi]-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-1-ona



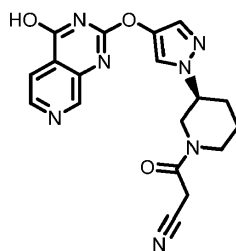
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de acetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,23 - 2,14 (m, 7H), 3,07 - 4,16 (m, 5H), 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$, 355, encontrado, 355.

Ejemplo 165: 2-([1-((3S)-1-ciclopropanocarbonilpiperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



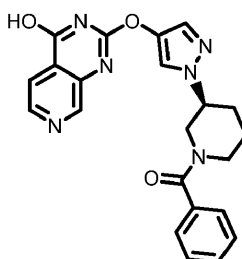
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de ciclopropanocarbonilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,72 - 0,75 (m, 4H), 1,59 - 2,16 (m, 5H), 2,75 - 3,50 (m, 2H), 4,12 - 4,19 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$, 381, encontrado, 381.

Ejemplo 166: 3-[(3S)-3-[4-([4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il] piperidin-il]-3-oxopropanonitrilo



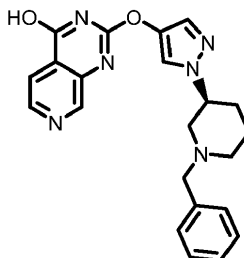
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 130. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,40 - 2,15 (m, 4H), 3,12 - 4,53 (m, 7H), 7,69 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$, 380, encontrado, 380.

Ejemplo 167: 2-([1-((3S)-1-benzoylpiperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



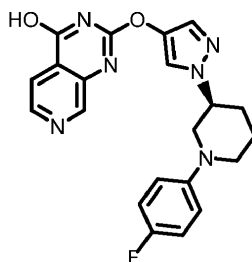
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y cloruro de benzoilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,50 - 2,19 (m, 4H), 2,98 - 4,57 (m, 5H), 7,39 - 7,46 (m, 5H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,05 - 8,27 (m, 1H), 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$, encontrado, 417.

Ejemplo 168: 2-([1-((3S)-1-bencilpiperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-iloxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol y (bromometil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,73 - 2,08 (m, 5H), 2,37 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,77 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3,30 - 3,62 (m, 2H), 4,28 - 4,31 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$, 403, encontrado, 403.

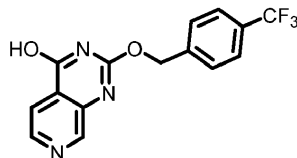
Ejemplo 169: 2-([1-((3R)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-yl)-1H-pirazol-4-yl]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 2-[1-((3S)-3-piperidil)pirazol-4-il]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fluoro-4-yodo-benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 145. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 1,76 - 2,15 (m, 4H), 2,78 - 2,79 (m, 1H), 3,04 - 3,11 (m, 1H), 3,51 - 3,55 (m, 1H), 3,77 - 3,82

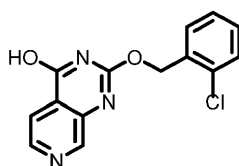
(m, 1H), 4,41 - 4,42 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,10 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₉FN₆O₂, 407; encontrado, 407.

Ejemplo 170: 2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51% a partir de 4-hidroximetilbenzotrifluoruro y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 5,61 (s, 2 H) 7,71 - 7,83 (m, 4 H) 7,87 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 12,91 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₀F₃N₃O₂, 322; encontrado, 322.

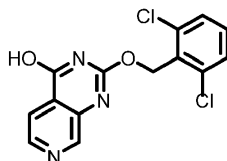
Ejemplo 171: 2-[(2-clorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 65% a partir de alcohol 2-clorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 5,53 (s, 2 H) 7,25 - 7,50 (m, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 12,79 (s, 1 H). [M+H] Calculado para C₁₄H₁₀ClN₃O₂, 288; encontrado, 288.

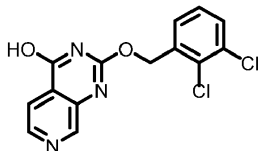
15 Ejemplo 172: 2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



20

A una solución de (2,6-dicloro-fenil)-metanol (4,97 mmol) en DMA se le añadió NaH (200 mg, 4,97 mmol) a TA, y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. Se añadió 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,83 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA y se concentró. El residuo se purificó mediante FC (DCM/MeOH = 20/1) para producir 140 mg (53%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 5,68 (s, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,71 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₄H₉Cl₂N₃O₂, 322; encontrado, 322.

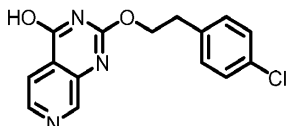
Ejemplo 173: 2-[(2,3-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y (2,3-dicloro-fenil)-metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 172. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 5,60 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 12,82 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₄H₉Cl₂N₃O₂, 322; encontrado, 322.

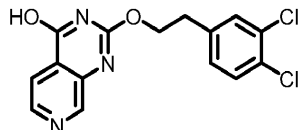
Ejemplo 174: 2-[2-(4-clorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



30

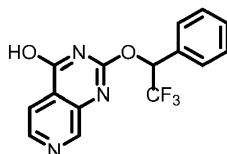
Se agitó una mezcla de 2-(4-cloro-fenil)-etanol (2 mL) y Na (95 mg, 5 eq, 4,14 mmol) y se calentó a 60°C durante 0,5 h hasta que desapareció el Na. Se añadió 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,83 mmol) a la mezcla y se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel (20:1, DCM:MeOH) para producir 195 mg (59%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,38 (s, 4H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,64 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 302; encontrado, 302.

Ejemplo 175: 2-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



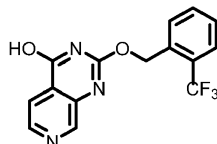
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16% a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 2-(3,4-dicloro-fenil)-etanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 174. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 3,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,56 - 7,58 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 12,65 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 336; encontrado, 336.

Ejemplo 176: 2-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



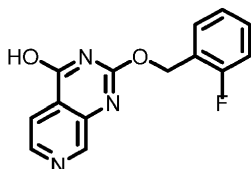
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol y 2-cloropirido [3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 6,72 - 7,02 (m, 1 H) 7,36 - 7,58 (m, 3 H) 7,58 - 7,74 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 322; encontrado, 322.

Ejemplo 177: 2-[2-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



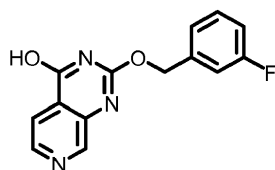
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41% a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y (2-trifluorometil-fenil)-metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 172. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): δ 5,66 (s, 2H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 3H), 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 12,81 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 322; encontrado, 322.

Ejemplo 178: 2-[(2-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 66% a partir de alcohol 2-fluororobencilo y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,52 (s, 2 H), 7,21 (td, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (td, J = 7,96, 6,06 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,89 (br. s., 1 H), 12,75 (s, 1 H). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 272; encontrado, 272.

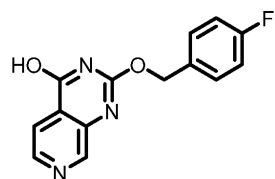
Ejemplo 179: 2-[(3-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15% a partir de alcohol 3-fluorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,48 (s, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,45$ Hz, 2 H), 7,47 (td, $J = 8,02, 5,94$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 12,56 - 12,84 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 272; encontrado, 272.

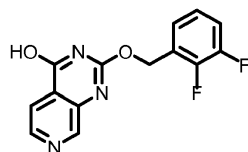
Ejemplo 180: 2-[(4-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 52% a partir de alcohol 4-fluorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,48 (s, 2 H), 7,25 (t, $J = 8,97$ Hz, 2 H), 7,59 (dd, $J = 8,46, 5,68$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 12,50 - 12,88 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 272; encontrado, 272.

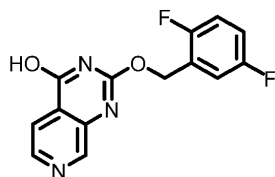
Ejemplo 181: 2-[(2,3-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21% a partir de alcohol 2,3-difluorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,59 (s, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 2 H), 7,86 (d, $J = 5,31$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 12,77 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 290; encontrado, 290.

Ejemplo 182: 2-[(2,5-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

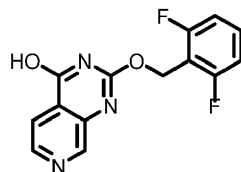


20

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 51% a partir de alcohol 2,5-difluorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,53 (s, 2 H), 7,24 - 7,45 (m, 2 H), 7,52 (ddd, $J = 8,78, 5,62, 3,28$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 12,76 (br. s., 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 290; encontrado, 290.

25

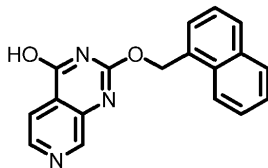
Ejemplo 183: 2-[(2,6-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



30

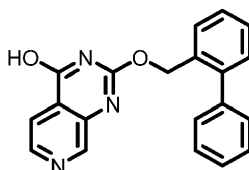
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de alcohol 2,6-difluorobencílico y 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,43 - 5,68 (m, 2 H), 7,14 - 7,34 (m, 2 H), 7,48 - 7,70 (m, 1 H), 7,85 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,52 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 12,69 (br. s., 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 290; encontrado, 290.

Ejemplo 184: 2-(naftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



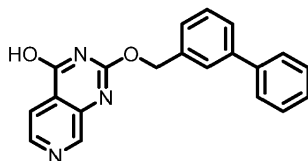
A una disolución de naftilmetan-1-ol (262 mg, 1,65 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió NaH (67 mg, 1,65 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol (100 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se separó el disolvente y se purificó el residuo mediante FC (20: 1, DCM: MeOH) para obtener 114 mg (69%) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,96 (s, 2H), 7,52 - 8,15 (m, 8H), 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 304; encontrado, 304.

Ejemplo 185: 2-[(2-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



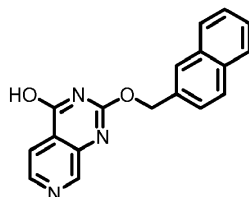
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% a partir de (2-fenilfenil)metan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 187. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,37 (s, 2H), 7,33-7,84 (m, 10H), 8,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 330; encontrado, 330°C.

Ejemplo 186: 2-[(3-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



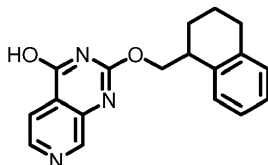
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37% a partir de (3-fenilfenil)metan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 187. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,57 (s, 2H), 7,38 - 7,87 (m, 10H), 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 330; encontrado, 330°C.

Ejemplo 187: 2-(naftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



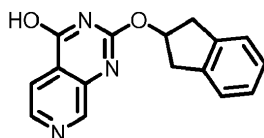
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 2-naftilmetan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 187. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5,67 (s, 2H), 7,53 - 8,06 (m, 8H), 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 12,76 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 304; encontrado, 304.

Ejemplo 188: 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



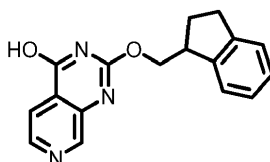
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6% a partir de 1,2,3,4-tetrahidronaftilmetan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 187. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,69 - 1,93 (m, 4H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,44 - 4,66 (m, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,69 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 308; encontrado, 308.

Ejemplo 189: 2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



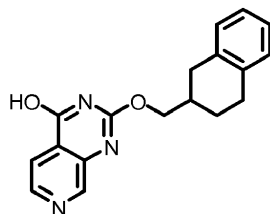
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 10% a partir de indan-2-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 184. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 3,11 - 3,18 (m, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 5,90 - 5,91 (m, 1H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 8,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 12,50 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 280; encontrado, 280.

Ejemplo 190: 2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



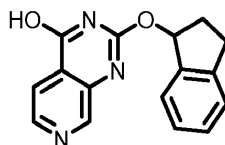
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6% a partir de indanilmetan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 187. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,88 - 1,96 (m, 1H), 2,21 - 2,32 (m, 1H), 2,48 - 3,06 (m, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,14 - 7,45 (m, 4H), 7,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 12,69 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 294; encontrado, 294.

Ejemplo 191: 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8% a partir de (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 184. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,51 - 1,55 (m, 1H), 2,00 - 2,02 (m, 1H), 2,26 - 2,28 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 1H), 2,79 - 2,95 (m, 3H), 4,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,09 (s, 4H), 7,84 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,66 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 308; encontrado, 308.

Ejemplo 192: 2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 1% a partir de indan-1-ol y 2-cloropiridino[3,4-d]pirimidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 197. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{TFA}-d$): δ ppm 2,35 - 2,38 (m, 1H), 2,80 - 2,85 (m, 1H), 3,17 - 3,31 (m, 2H), 6,97 - 7,00 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 8,32 - 8,37 (m, 1H), 8,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 280; encontrado, 280.

Ejemplo 193: 2-(1-benzofuran-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

5

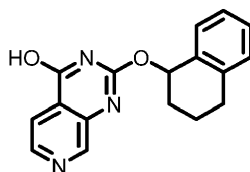
Oc1nc2ccncc2n1OCC3Cc4ccccc4O3

10

Oc1nc2ccncc2n1OCC3Cc4ccccc4O3

15

20



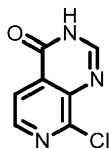
25

Oc1nc2ccncc2n1Oc3ccccc3O

30

mediante FC (20: 1, DCM: MeOH) para producir 21 mg (6%) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,31 - 2,35 (m, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 1H), 4,33 - 4,34 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,53 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 12,59 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 296; encontrado, 296.

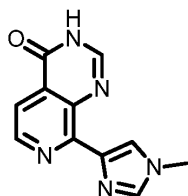
5 Preparación 198A: 8-cloro-3H-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona



Se agitó una mezcla de 3-amino-2-cloropiridina-4-carboxamida (500 mg, 2,9 mmol) en 5 mL de ortoformiato de trietilo a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con hexanos. El sólido se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color canela (510 mg, 97%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,30 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 12,85 (1H, br s). [M+H] Calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$, 182; encontrado, 182.

Referencia

Ejemplo 198: 8-(1-metilimidazol-4-il)-3H-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona



Una mezcla de 8-cloro-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,27 mmol), tributil-(1-metilimidazol-4-il)estano (224 mg, 0,027 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (18 mg, 0,027 mmol) en DMF (1 mL) se agitó en un vial sellado a 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones relevantes se concentraron hasta un aceite amarillo. El aceite se recogió en etanol y se le añadió HCl (1 N) en etanol. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir 12 mg (20%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal clorhidrato). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,98 (s, 3 H), 8,06 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 12,99 (br. s., 1 H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$, 228; encontrado, 228.

II. Evaluación Biológica

Ejemplo 1: Ensayo de Inhibición de enzimas *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1A, Jarid1B y JMJD2C desmetilasa. El baculovirus que expresó Jarid1A (GenBank acceso # NM_001042603, AA1-1090) fue adquirido a través de BPS Bioscience (Cat. # 50110). El baculovirus que expresó Jarid1B (GenBank acceso # NM_006618, AA 2-751) fue adquirido a través de BPS Bioscience (Cat. # 50121) o fue hecho a la medida por MolecularThroughput. El baculovirus que expresó JMJD2C (GenBank acceso # BC143571, AA 2-372) fue adquirido a través de BPS Bioscience (Cat. # 50105).

Ensayo de Jarid1A

El ensayo enzimático de la actividad de Jarid1A se basa en la detección de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1A se determinó en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: 1 nM de Jarid1A, 300 nM de péptido marcado con H3K4me3-biotina (Anaspec cat. # 64357), 2 μM de ácido alfa-cetoglutarico regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, 0,005% de Brij35, TCEP 0,5 mM, 0,2 mg/mL de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de hierro amónico (II) 2 μM . El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección estreptavidina-aloficocianina Phycolink (Prozyme) y anticuerpo europeo anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: se añadieron 2 μL de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μL de inhibidor diluido en serie 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 μL de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó por la adición de 6 μL de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía estreptavidina-aloficocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo europeo anti-H3K4me1-2 2

nM. Las placas fueron leídas por el lector EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

Ensayo de Jarid1B

- 5 Se determinó la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1B en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: Jarid1B 0,8 nM, péptido marcado con H3K4me3-biotina 300 nM (Anaspec cat. # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2 μ M en regulador de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,3, 0,005% de Brij35, TCEP 0,5 mM, 0,2 mg/mL de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μ M y sulfato de hierro amónico (II) 2 μ M. El producto de
- 10 reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección estreptavidina-alofocianina Phycolink (Prozyme) y anticuerpo europeo-anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

- 15 La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: se añadieron 2 μ l de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μ M con 2 μ l de inhibidor diluido en serie 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 μ l de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó por la adición de 6 μ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía estreptavidina-alofocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo europeo-anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por el lector EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para
- 20 cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

Ensayo de JMJD2C

- 25 Se determinó la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de JMJD2C en un formato de placa de 384 pozos bajo las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0,3 nM, péptido marcado con H3K4me3-biotina 300 nM (Anaspec cat. # 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 μ M en regulador de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,3, 0,005% de Brij35, TCEP 0,5 mM, 0,2 mg/mL de BSA, L-ascorbato de sodio 50 μ M y sulfato de hierro amónico (II) 2 μ M. El producto de reacción se determinó cuantitativamente por TR-FRET después de la adición del reactivo de detección estreptavidina-alofocianina Phycolink (Prozyme) y anticuerpo europeo-anti-histona H3 lisina 4 mono o dimetilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

- 30 La reacción de ensayo se inició por lo siguiente: se añadieron 2 μ l de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μ M con 2 μ l de inhibidor diluido en serie 11 puntos en DMSO al 3% a cada pozo de la placa, seguido de la adición de 2 μ l de JMJD2C 0,9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó por la adición de 6 μ l de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía estreptavidina-alofocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo europeo-anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas fueron leídas por el lector EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para
- 35 cada pozo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

- Se cuantificó la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de la desmetilasa y se determinó el respectivo valor de IC_{50} . La Tabla 3 proporciona los valores de IC_{50} de diversos compuestos descritos en la presente memoria.
- 40

TABLA 3

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC_{50} (μ M)	JARID1 B IC_{50} (μ M)	JMJD2 C IC_{50} (μ M)
1	2-propan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	B	B	B
2	2-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
3	2-(2-hidroxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
4	2-fenilmetoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
5	2-(ciclopropilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	A	B	B
6	2-ciclopentiloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	B	B	B
7	2-propoxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	A	B	B
8	2-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
9	2-butan-2-iloxi-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	C	C	A
10	2-(2-fenoxietoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	A	B	B
11	2-(ciclobutilmetoxi)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	B	B	B
12	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
13	2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
14	2-(2-metilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
15	2-(3-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
16	2-(2-metilbutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
17	2-(2-fenilpropoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
18	2-(2-feniletoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
19	2-(1-fenilpropan-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
20	2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
21	2-[3-(dimetilamino)propoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B	C	B
22	2-(2-metoxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
23	2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
24	2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
25	2-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
26	2-(oxolan-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	C	B
27	2-(oxolan-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
28	N-[2-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxietil]-N-metilacetamida	B	B	B
29	2-(2-propan-2-iloxi)etoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
30	2-(2-fenilmetoxietoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
31	N-[2-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxietil]benzamida	A	A	B
32	3-[(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oximetil]benzonitrilo	B	B	B
33	2-[(1-metilpirazol-3-il)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
34	2-fenoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
35	N-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]acetamida	A	A	B
36	N-[3-(4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]carbamato de terc-butilo	A	A	B
37	2-(3,4-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
38	2-(3,4-dimetoxifenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
39	2-(3-propan-2-ilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
40	2-(3-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
41	2-(3-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
42	2-(2,3-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
43	2-(3,5-difluoro-4-metoxifenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
44	2-(3-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
45	2-(4-etoxi-3,5-difluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
46	2-(2-fluorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
47	2-(4-fluorofenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
48	2-(4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
49	2-(4-clorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
50	2-[3-(dimetilamino)fenoxi]pirid o[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
51	2-(1-metilindazol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
52	2-[3-(trifluorometil)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
53	2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
54	2-(1-propilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
55	2-[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
56	2-(1-ciclopentilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
57	2-(3-etilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
58	2-(3-propilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
59	2-[4-(dimetilamino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
60	3-fluoro-5-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxifenil]-morfolin-4-ilmetanona	A	A	B
61	2- {[1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -indazol-6-il]oxi}pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
62	2- {[1-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	A
63	2- {[1-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi}pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
64	2- {[1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi}pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
65	2- {[1-(3-metoxipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi}pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
66	2- {[1-(1-benzil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)oxi]pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	A
67	2- {[1-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]oxi}pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
68	2-metoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
69	2-etoxi-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
70	8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
71	2-[(4-fluorobenzil)oxi]-8-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)pirido[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-ol	A	A	B
72	2-(ciclopropilmetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
73	2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
74	8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
75	2-(2-hidroxietoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
76	2-[2-(dimetilamino)etoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	B
77	2-(2,2-difluoroetoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
78	2-(2-ciclopropiletoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
79	2-(1-benzilpirazol-4-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
80	2-[1-(3-metilbutil)pirazol-4-il]oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
81	2-(3,4-difluorofenoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
82	2-[4-(2-metoxietoxi)fenoxi]-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
83	8-(1-metilimidazol-4-il)-2-(1-metilindazol-6-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
84	2-(1-etilindazol-6-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
85	2-(1,3-dimetilindazol-6-il)oxi-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
86	2-[1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
87	2-[1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
88	4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	A	A	B
89	2-(1-piperidin-4-ilpirazol-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
90	1-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]etanona	A	A	A
91	1-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona	A	A	B
92	ciclopropil-[4-[4-(4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]metanona	A	A	A
93	(4-fluorofenil)-[4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxipirazol-1-il]piperidin-1-il]metanona	A	A	A
94	2-[1-(1-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-	A	A	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
	ol			
95	2-[1-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
96	2-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
97	2-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
98	2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-8-(1-metilimidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	C
99	1-(1-feniletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol	A	A	B
100	8-(1-metilimidazol-4-il)-2-[1-(oxan-4-il)pirazol-4-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
101	8-(1-metilimidazol-4-il)-2-fenilmetoxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
102	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxan-4-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
103	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-(oxolan-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	A
104	2-[(3-fluorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	A
105	2-[(2-clorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	A	A
106	2-[(2,3-diclorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	A	B
107	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[2-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	B
108	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
109	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
110	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[(1,1,1-trifluorobutan-2-il)oxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	C
111	8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	B	B
112	2-[(4-clorofenil)metoxi]-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	B
113	2-(3,4-diclorofenoxi)-8-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
114	2-(3,4-diclorofenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	A
115	2-{[1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]oxi} pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
116	2-({[1-[ciclopropil(fenil)metil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
117	2-({[1-[(1R)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
118	2-({[1-[(1S)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-il]oxi} pirido) [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
119	2-({[1-[(1R)-1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
120	2-({[1-[(1s)-1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il] oxi})pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
121	2-({[1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
122	2-({[1-[(3-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
123	2-([1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
124	2-({[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
125	2-({[1-[(3R)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
126	2-({[1-[(3R)-1-(etanosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol	A	A	A
127	2-({[1-[(3R)-1-(ciclopropanosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
128	2-({[1-[(3R)-1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol	A	A	A
129	1-[(3R)-3-[4-({4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il] pirrolidin-1-il]etan-1-ona	A	A	A
130	3-[(3R)-3-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo	A	A	A
131	2-({[1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi}) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
132	2-({[1-[(3R)-1-benzoilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
133	2-({[1-[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]oxi})pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
134	2-({1-[(3R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
135	2-({1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	A	A
136	2-({1-[(3S)-1-(etanosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
137	2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
138	2-({1-[(3S)-1-(bencenosulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
139	1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]etan-1-ona	A	A	A
140	3-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo	A	A	A
141	2-({1-[(3S)-1-ciclopropanocarbonilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
142	2-({1-[(3S)-1-benzoilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
143	2-({1-[(3S)-1-(piperidin-4-carbonil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
144	1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxi-pirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona	A	A	A
145	2-({1-[(3S)-1-fenilpirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
146	2-({1-[(3S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
147	2-({1-[(3S)-1-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
148	2-({1-[(3S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
149	2-({1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
150	2-({1-[(3R)-1-(etanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
151	2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)piperidin -3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)	A	A	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
	pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol			
152	2-({1-[(3R)-1-(bencenosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
153	1-[(3R)-3-[4-({4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]etan-1-ona	A	A	A
154	3-[(3R)-3-[4-(4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo	A	A	A
155	2-hidroxi-1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]pirrolidin-1-il]etan-1-ona	A	A	A
156	2-({1-[(3R)-1-ciclopropanocarbonilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
157	2-({1-[(3R)-1-benzoilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
158	2-({1-[(3R)-1-bencilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
159	2-({1-[(3R)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
160	2-({1-[(3S)-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
161	2-({1-[(3S)-1-(etanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
162	2-({1-[(3S)-1-(ciclopropanosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
163	2-({1-[(3S)-1-(bencenosulfonil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
164	1-[(3S)-3-[4-({4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]etan-1-ona	A	A	A
165	2-({1-[(3S)-1-ciclopropanocarbonilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
166	3-[(3S)-3-[4-({4-hidroxipirido [3,4-d]pirimidin-2-il}oxi)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo	A	A	A
167	2-({1-[(3S)-1-benzoilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
168	2-({1-[(3S)-1-bencilpiperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
169	2-({1-[(3R)-1-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	A
170	2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
171	2-[(2-clorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	B	A
172	2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
173	2-[(2,3-diclorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
174	2-[2-(4-clorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A	A	B
175	2-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
176	2-(2,2,2-trifluoro-1-feniletexi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	B	A
177	2-[[2-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
178	2-[(2-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
179	2-[(3-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
180	2-[(4-fluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
181	2-[(2,3-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
182	2-[(2,5-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	A
183	2-[(2,6-difluorofenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
184	2-(naftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
185	2-[(2-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
186	2-[(3-fenilfenil)metoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	B
187	2-(naftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
188	2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
189	2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
190	2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A

Ejemplos de Síntesis Química	Nombre	JARID1 A IC ₅₀ (μM)	JARID1 B IC ₅₀ (μM)	JMJD2 C IC ₅₀ (μM)
191	2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
192	2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
193	2-(1-benzofuran-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
194	2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
195	2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-ilmetoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
196	2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C	C	C
197	2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-iloxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B	B	A
Ejemplo de Ref. 198	8-(1-metilimidazol-4-il)-3H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona	B	B	B
Nota: Los datos IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 μM C: > 1,0 μM a ≤ 10 μM B: > 0,10 μM a ≤ 1,0 μM D: > 10 μM				

Ejemplo 2: Ensayo basado en células *in vitro*

Se desarrolló un ensayo para medir el grado de inhibición celular de KDM5A y 5B. Este ensayo de inmunotransferencia cuantitativo mide la cantidad de histona H3 trimetilada en el aminoácido Lisina número 4, un sustrato específico y producto de la actividad enzimática directa de las histonas desmetilasas KDM5A y KDM5B a partir de extractos de la línea celular de cáncer de mama ZR-75-1.

Principio del ensayo

Este ensayo es un inmunoensayo fluorométrico para la cuantificación de H3K4 trimetilo extraído de células tratadas con el compuesto de ensayo y se usa como una medida de la inhibición celular de KDM5A/B.

Método del ensayo

Se sembraron células de cáncer de mama ZR-75-1 (PTEN null, ER +) en número de 50.000 (ATCC) en cada pozo de una placa tratada con cultivo de tejidos de 96 pozos y luego se expusieron a una dilución de 11 puntos del compuesto de ensayo con intervalos de concentración final de compuesto de ensayo que van desde 1.250 μM hasta 10 nM. Las células se dejaron en presencia del compuesto de ensayo durante 72 horas. Se prepararon extractos que contenían todo el material de histona celular usando lisis basada en detergente y métodos de sonicación. Estos lisados fueron posteriormente normalizados por el contenido de proteína total usando un ensayo colorimétrico de ácido bicinonínico (MicroBCA Pierce/Thermo Scientific). Los extractos normalizados de células se sometieron luego a procedimientos de inmunotransferencia típicos usando reactivos NuPage (Life Technologies). Las histonas separadas por electroforesis fueron entonces transferidas e inmovilizadas usando membrana de difluoruro de polivinilideno (Immobilon-FL Millipore). La cantidad de lisina 4 trimetilada de la histona H3 se detectó usando un anticuerpo específico para el estado trimetilado (Cell Signaling Technologies) y se cuantificó en un generador de imágenes de infrarrojas utilizando un paquete de software de densitometría (Odyssey CLx, Image Studio, Li-Cor). Este valor de densitometría restante de fondo se informó como una ración de la cantidad de GAPDH para esa muestra y luego se calculó como un porcentaje de la muestra tratada con DMSO. A continuación, se utilizó el paquete de software XL-fit (IDBS) para calcular un valor de IC₅₀ relativo para la serie de dilución de un compuesto de ensayo dado según la ecuación:

$$ajuste = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))).$$

La Tabla 4 proporciona los valores de IC₅₀ celulares de diversos compuestos descritos en la presente memoria.

Tabla 4

Ejemplos de Síntesis Química	IC ₅₀ celular (μM)	Ejemplos de Síntesis Química	IC ₅₀ celular (μM)
2	D	119	B
4	C	120	C
5	D	121	C
7	D	122	C
10	D	124	B
11	D	125	D
12	D	126	D
13	D	127	C
15	D	128	C
18	C	129	D
20	D	130	D
24	D	131	C
34	D	132	C
35	C	133	C
37	D	134	B
40	D	135	D
41	D	136	B
44	D	137	B
45	D	138	C
47	D	139	D
48	D	140	D
49	D	141	D
50	D	142	D

Ejemplos de Síntesis Química	IC ₅₀ celular (µM)	Ejemplos de Síntesis Química	IC ₅₀ celular (µM)
52	C	145	C
53	C	146	C
54	C	147	C
55	C	148	C
56	C	150	B
57	D	151	B
66	C	153	C
69	D	154	D
70	C	155	C
71	C	156	D
72	C	157	C
74	B	158	B
75	D	159	C
86	C	161	B
87	B	162	B
88	C	163	B
89	C	164	C
113	B	165	C
115	C	166	D
117	C	167	C
118	B	168	C

Nota: Los datos de IC₅₀ del ensayo celular se designan dentro de los siguientes intervalos:

A: ≤ 0,10 µM C: > 1,0 µM a ≤ 10 µM

B: > 0,10 µM a ≤ 1,0 µM D: > 10 µM

Ejemplo 3: Estudio de xenografía *in vivo*

5 Los gránulos de liberación en el tiempo que contienen 0,72 mg de 17- β estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contiene FBS al 10% con 5% de CO₂, 37°C. Las células se centrifugan y se vuelven a suspender en 50% de RPMI (sin suero) y 50% de Matrigel a razón de 1 x 10⁷ células/mL. Las células MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 μ L/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de los gránulos y se controla el volumen tumoral (longitud x ancho²/2) cada dos semanas. Cuando los tumores alcanzan un volumen medio de ~200 mm³, los animales se asignan al azar y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen tumoral y el peso corporal se controlan quincenalmente durante el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y tumor para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

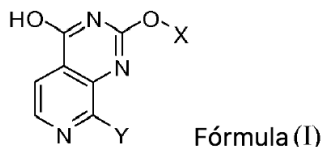
III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

Ejemplo 1: Comprimido oral

15 Se prepara un comprimido mezclando 48% en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y 2% en peso de estearato de magnesio. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250-500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



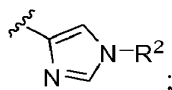
en la que,

5 X es alquilo, o -L-R¹;

L es un enlace, o alquileo C₁-C₆;

R¹ es carbociclilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo;

Y hidrógeno o



10 y R² es alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o carbociclilalquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es alquilo y el alquilo es un alquilo C₁-C₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que el alquilo está sustituido con al menos uno de flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, -NHCOR³, -NHCO₂R³, NHCONHR³, -N(R⁴)COR³, -N(R⁴)CO₂R³, -N(R⁴)CONHR³, -N(R⁴)CON(R⁴)R³, -NHSO₂R³, -NR⁴SO₂R³, -CONH₂, -CONHR³, -CON(R³)₂, -COR³, -SO₂NH₂, -SO₂NHR³, -SO₂N(R³)₂, o -SO₂R³, donde cada R³ se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, y cada R⁴ es un alquilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L es un enlace; preferiblemente en la que R¹ es arilo.

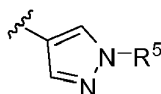
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que el arilo es un grupo fenilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que el fenilo está sustituido con al menos un halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, -NHCOR³, -NHCO₂R³, NHCONHR³, -N(R⁴)COR³, -N(R⁴)CO₂R³, -N(R⁴)CONHR³, -N(R⁴)CON(R⁴)R³, -NHSO₂R³, -NR⁴SO₂R³, -CONH₂, -CONHR³, -CON(R³)₂, -COR³, -SO₂NH₂, -SO₂NHR³, -SO₂N(R³)₂, o -SO₂R³, donde cada R³ se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, y cada R⁴ es un alquilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el heteroarilo es un grupo seleccionado entre bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, o tiofenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo heteroarilo está sustituido con al menos un halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, -NHCOR³, -NHCO₂R³, NHCONHR³, -N(R⁴)COR³, -N(R⁴)CO₂R³, -N(R⁴)CONHR³, -N(R⁴)CON(R⁴)R³, -NHSO₂R³, -NR⁴SO₂R³, -CONH₂, -CONHR³, -CON(R³)₂, -COR³, -SO₂NH₂, -SO₂NHR³, -SO₂N(R³)₂, o -SO₂R³, donde cada R³ se selecciona independientemente de alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo, y cada R⁴ es un alquilo.

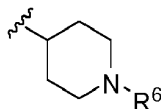
9. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo heteroarilo está sustituido con un grupo seleccionado entre arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo o un pirazolilo que tiene la estructura:



35 en la que R⁵ es un grupo seleccionado de alquilo, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que el grupo R⁵ es un alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, piperidinilo,

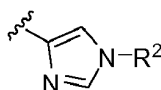
pirrolidinilo o morfolinilo; o en el que R^5 es un heterociclilo seleccionado de 4-tetrahidropiranilo, 1-morfolinilo o 4-piperidinilo que tiene la estructura:



5 en la que R^6 es un $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-CONHR^7$ o $-SO_2R^7$, en donde cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, arilo, carbociclilo o heterociclilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L es un alquileo C_1-C_6 , opcionalmente un alquileo C_1-C_4 ; y R^1 es fenilo, un carbociclilo de 3 a 7 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, o un heterociclilo que contiene oxígeno de 4 a 6 miembros.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es



10

y R^2 es alquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo; donde dicho alquilo es metilo o alquilo C_2-C_4 , y en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o fluorado; en donde dicho heterociclilo es opcionalmente un heterociclilo que contiene oxígeno o nitrógeno de 4 a 6 miembros; donde dicho heterocicilalquilo es opcionalmente alquileo C_1-C_3 , o heterociclilo que contiene oxígeno o nitrógeno de 4 a 6 miembros; y en donde dicho carbocicilalquilo consiste opcionalmente en un alquileo C_1-C_3 o un carbociclilo de 3 a 7 miembros.

15

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición de la reivindicación 13, para uso en el tratamiento de cáncer.

20

15. Un método *in vitro* para inhibir una enzima histona desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona desmetilasa con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.