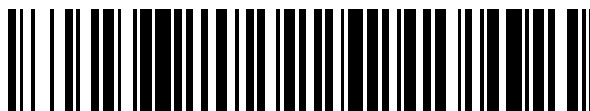


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 013**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/GB2014/053793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14815843 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3083625**

54 Título: **Pirimidopirimidinonas útiles como inhibidores de la quinasa Wee-1**

30 Prioridad:

19.12.2013 GB 201322602

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

16.01.2018

73 Titular/es:

**ALMAC DISCOVERY LIMITED (100.0%)
Almac House 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD, GB**

72 Inventor/es:

**HARRISON, TIMOTHY;
TREVITT, GRAHAM;
HEWITT, PETER ROBIN;
O'DOWD, COLIN RODERICK;
BURKAMP, FRANK;
WILKINSON, ANDREW JOHN;
SHEPHERD, STEVEN D. y
MIEL, HUGUES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 650 013 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

Pirimidopirimidinonas útiles como inhibidores de la quinasa Wee-1

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de la actividad de la quinasa Wee-1. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Las células son estimuladas continuamente a diario, lo que da como resultado la formación de múltiples lesiones en el ADN. Las lesiones, si no se reparan, pueden provocar mutaciones o muerte celular, por lo que existen redes de señalización complejas que aseguran que las lesiones sean detectadas y reparadas para mantener la integridad del ADN.

15 La detección del daño en el ADN inicia una serie de eventos que son clave para el mantenimiento del genoma. Los puntos de control del ciclo celular están diseñados para detener el ciclo celular y permitir la reparación de la lesión antes de permitir que la célula continúe con la mitosis.

20 Se han identificado dos puntos de control clave, uno al final de la fase G1 y el segundo en G2, trabajando en conjunto para garantizar que todas las lesiones sean identificadas y reparadas. En 50% de los cánceres humanos, el punto de control G1 no es funcional debido a mutaciones en el gen supresor tumoral p53. Sin embargo, el punto de control G2 casi nunca está mutado y, a menudo, se encuentra que se activa en las células cancerosas. Las células cancerosas explotan esto para conferir resistencia a las modalidades de tratamiento, incluidos los agentes que dañan el ADN y la radiación.

25 Se han identificado tres quinasas como reguladores clave del punto de control G2, es decir, Chk1, Chk2 y Wee-1. Los inhibidores de estas quinasas se están evaluando actualmente en ensayos clínicos.

30 Wee-1 es una tirosina quinasa nuclear que regula negativamente la entrada en mitosis en el punto de control G2/M al catalizar una fosforilación del complejo de quinasa cdc2/ciclina B. La fosforilación se produce en el residuo de tirosina 15 y conduce a la inactivación del complejo cdc2/ciclina B, lo que en última instancia evita la mitosis. La función Wee-1 está íntimamente ligada a la de Chk1 y Chk2 debido a su fosforilación e inactivación de cdc25 en la serina 216, así como a la activación referida de Wee-1 por Chk 1 y 2 (Ashwell et al., 2012, DNA Repair in Cancer Therapy, DOI: 10.1016/B978-0-12-384999-1.10010-1).

35 Wee-1 está aguas abajo de la familia Chk y es un componente crucial de la cascada de señalización del punto de control, ya que evita que las células entren en mitosis si se detectan lesiones (Do et al., Cell Cycle 2013 12 (19) 3159-3164).

40 Los compuestos anticancerosos comúnmente administrados inducen daño en el ADN, incluyendo antimetabolitos, agentes de platino, inhibidores de topoisomerasa y agentes alquilantes. Sin embargo, su eficacia es limitada debido a una toxicidad excesiva, resistencia y falta de selectividad tumoral. Los compuestos que funcionan combinados con estos agentes para evitar la reparación selectiva de ADN en células tumorales serían extremadamente beneficiosos. Puesto que el gen supresor tumoral p53 suele mutarse en líneas celulares tumorales, la administración de un inhibidor de la quinasa Wee-1, anulando el punto de control G2, puede conducir a una mayor sensibilidad a los agentes que dañan el ADN. Se ha informado de la posibilidad de esto, ya que el silenciamiento de la actividad de Wee-1 fue suficiente para sensibilizar las células HeLa a doxorrubicina debido a la anulación de la detención de G2. Por el contrario, en el epitelio mamario normal debido a la proteína p53 completamente competente, la eliminación de la función de Wee-1 tuvo poco efecto adicional en comparación con la doxorrubicina sola (Wang et al., 2004, Cancer Biology and Therapy, 3(3), 305-313).

50 Se ha informado de que las líneas celulares que albergan mutaciones en el gen supresor tumoral p53 tenían una mayor sensibilidad a los agentes que dañan el ADN cuando se administran simultáneamente con inhibidores de molécula pequeña de Wee-1. Se ha informado sobre la eficacia sinérgica *in vitro* e *in vivo* cuando los inhibidores de molécula pequeña se combinaron con gemcitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, cisplatino (Hirai et al 2010, Cancer Biology & Therapy 9:7, 514-522), citarabina (Tibes et al., 2012, Blood, 119(12), 2863-2872), inhibidores de Chk-1 (Carrasa et al., 2012 Cell Cycle 1:11 (13): 2507-2517), (Russell et al., 2013 Cancer Res. 15;73(2) 776-784) e inhibidores de Src (Cozzi et al., 2012, Cell Cycle 11(5), 1-11). Se ha informado sobre la eficacia apoptótica de agente único, independiente del estado de p53, en líneas celulares de sarcoma y en muestras de sarcoma derivadas de pacientes (Kreahling et al., 2012, Mol. Cancer Ther., 11(1), 174-182) y la eficacia demostrada en un panel de líneas celulares de cáncer *en vivo* (Guertin et al., 2013 Mol Cancer Ther, 12(2) 141-151).

60 Se sabe que la irradiación aumenta la fosforilación de los residuos Tyr15 y Thr14 de cdc2, dando lugar a un fenotipo resistente a la radiación. La inhibición de la actividad de Wee-1 por inhibidores de moléculas pequeñas (Wang et al.,

2004, *Cancer Biology and Therapy* 3(3), 305-313), (Caretti et al., 2013 *Mol Cancer Ther.* 12 (2) 141-150) conducen a una reducción de la fosforilación y la radiosensibilización, siendo el efecto más pronunciado en las líneas celulares mutantes de p53.

5 Se ha informado de que en el melanoma la expresión en exceso de Wee-1 se correlaciona con un mal resultado clínico (Magnusson et al., 2012 *PLoS One* 7; (6) e38254), lo que indica que puede tener un papel importante como biomarcador y como terapia dirigida.

10 Los compuestos que tienen un efecto inhibidor de quinasa, por ejemplo un efecto inhibidor de la quinasa Wee-1, se describen en los documentos WO 2007/126122, US 2010/0063024, EP 2,213,673, WO 2008/133866, US 2007/0254892, WO 2012/161812, WO 2013/126656, US 2013/0102590, WO 2013/059485 y WO 2013/013031.

15 Los documentos WO 2010/067886, WO 2010/067888, US 2011/0135601, EP 2.168.966, WO 2005/090344, US 2009/0048277 y *Bioorg. Medicine. Chem. Lett.*, 2005, 15, 1931-1935 describen varios compuestos tales como derivados de dihidropirimidopirimidina y piridopirimidinona que tienen un efecto inhibidor de quinasas. En particular, se dice que los compuestos del documento WO 2005/090344 muestran actividad como inhibidores de proteínas quinasas, en particular inhibidores de tirosina quinasa de la familia Src. Se dice que los compuestos descritos en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, pág. 1931-1935 son inhibidores 10-100 veces más potentes de c-Src que Wee-1, y la variación de los sustituyentes en el anillo de 6-fenilo no altera marcadamente esta preferencia. Se dice que los análogos sustituidos con 5-alquilo son generalmente selectivos de Wee-1, pero a expensas de la potencia de unión.

20 El documento WO 2013/013031 describe inhibidores de piridazino[4,5-d]pirimidin-(6H)-ona de quinasa Wee-1 que se dice que son útiles para inhibir quinasas tales como Wee-1 y en métodos para tratar enfermedades tales como el cáncer. Los compuestos del documento WO 2013/013031 tienen un átomo de nitrógeno en la 'posición 3' del anillo en relación con el grupo carbonilo.

25 El documento US 2013/0018045 describe diversos compuestos de sulfonamida tricíclicos que son útiles para inhibir quinasas tales como Wee-1 y métodos para tratar enfermedades tales como el cáncer. Los compuestos del documento US 2013/0018045 tienen un grupo sulfonamida en la 'posición 1' en el anillo y los átomos en las posiciones '3 y 4' forman parte de un anillo de arilo o heteroarilo fusionado ("A").

30 Un objeto de la presente invención es superar al menos algunas de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa comercialmente útil a la misma.

35 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos con una selectividad mejorada frente a quinasa Wee-1 en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

40 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos con una estabilidad mejorada en microsomas humanos, por ejemplo microsomas hepáticos humanos, en comparación con compuestos o composiciones conocidos.

45 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un efecto inhibidor de quinasas potenciado o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidos.

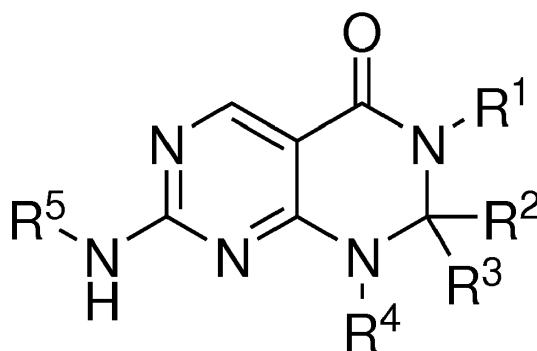
50 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan una eficacia mejorada en comparación con compuestos o composiciones conocidos.

55 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una eficacia y tolerabilidad mejoradas cuando se administre combinado con otras terapias en comparación con compuestos o composiciones conocidos.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una tolerabilidad mejorada en comparación con compuestos o composiciones conocidas.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de
 deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo
 alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente
 10 sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; o R², R³ y el átomo de carbono al que están unidos
 ambos, tomados conjuntamente, forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocícilo
 opcionalmente sustituido;
 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente
 sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 15 o R⁴ y R² o R³ y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo
 heterocícilo opcionalmente sustituido; y
 R⁵ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 Cada aspecto o realización como se define en la presente memoria se puede combinar con otros aspectos o
 realizaciones cualesquiera a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica
 indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas
 como preferidas o ventajosas.

25 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el
 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de N-óxido del mismo, y al menos
 un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
 aceptable o un derivado de N-óxido del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de
 fórmula (I) para su uso en terapia.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para su uso como
 medicamento.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o
 prevención del cáncer.

40 Otras realizaciones preferidas de los compuestos de acuerdo con la invención aparecen a lo largo de la memoria
 descriptiva y en particular en los ejemplos. Son particularmente preferidos aquellos compuestos nombrados que
 tienen mayor actividad al someterlos a ensayo. Los compuestos que tienen una mayor actividad son más preferidos
 que aquellos que tienen una actividad más baja.

45 Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente
 invención, que contienen un átomo de carbono hibridado sp³ en el anillo fusionado que contiene carbonilo, muestran
 un efecto inhibidor de quinasa mejorado o similar en comparación con compuestos o composiciones conocidos. En
 particular, los compuestos de la presente invención muestran preferiblemente un efecto inhibidor de la quinasa Wee-
 1 mejorado o similar en comparación con los compuestos o composiciones conocidos. Esto es sorprendente debido
 a que los compuestos conocidos que se dice que muestran alta inhibición de la quinasa Wee-1 típicamente
 comprenden un sistema de anillo plano con uno o más átomos de carbono hibridados sp² y uno o más átomos de
 nitrógeno, mientras que los compuestos de la presente invención comprenden un átomo de carbono hibridado sp³ en

el que al menos uno de los sustituyentes en el carbono sp³ se proyecta fuera del plano del anillo.

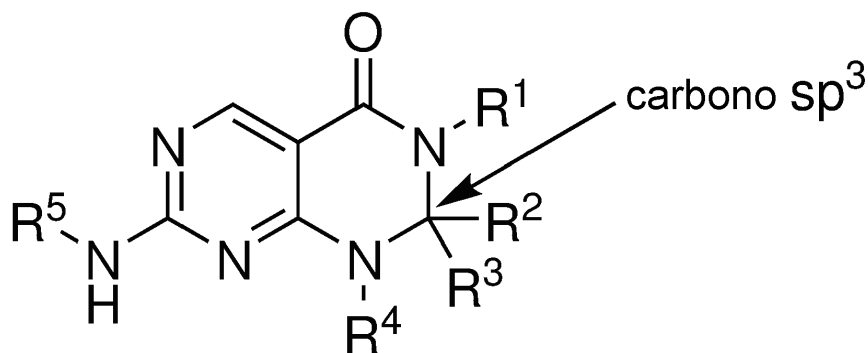
Los autores de la presente invención también han encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención pueden mostrar una selectividad mejorada o comparable frente a la quinasa Wee-1 en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Preferiblemente, en particular, los compuestos de la invención son selectivos con respecto a los miembros de la familia de quinasas Src, por ejemplo LCK (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos) y c-Src.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que los compuestos como se describen en la presente memoria pueden tener propiedades fisicoquímicas superiores en comparación con los conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, la solubilidad cinética de los ejemplos que se muestran a continuación es mayor que el ejemplo correspondiente reivindicado en el documento WO 2013/126656.

Los compuestos de la presente invención pueden tener también una estabilidad metabólica superior en comparación con los conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, el adaramiento intrínseco de los microsomas humanos de los ejemplos que se muestran a continuación es menor que el de los compuestos correspondientes reivindicados en los documentos WO 2013/126656 y WO 2013/059485.

Los autores de la presente invención también han encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención también pueden mostrar inhibición de hERG reducida o comparable (véanse los ejemplos), estabilidad del microsoma hepático humano mejorada o comparable y toxicidad de CVS reducida o comparable en comparación con los inhibidores de quinasa de la técnica anterior.

Como se comentó anteriormente, sin querer estar limitados por la teoría, se cree que los compuestos de la presente invención tienden a mostrar los efectos ventajosos comentados anteriormente debido, al menos en parte, a la presencia del átomo de carbono hibridado sp³ como se muestra en la fórmula (I), es decir, el carbono al que se unen R² y R³.



Otros factores que dan lugar a los efectos ventajosos comentados anteriormente, incluyen la relación estructural entre el átomo de carbono hibridado sp³ anteriormente mencionado en la 'posición 3', el grupo carbonilo (C=O), el grupo N-R¹ en la 'posición 2' y el grupo N-R⁴ en la 'posición 4'.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario en la presente memoria, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados que comúnmente comprenden los expertos en la técnica. El significado y alcance de los términos debe ser claro, sin embargo, en caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente memoria tienen prioridad sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca.

Según 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:

El término "grupo alquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente 1 a 15 átomos de carbono, tal como 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, o 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo "alquilo C_n" se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₁₀ contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. La unión al grupo alquilo se produce a través de un átomo de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo,

isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (ramificado o no ramificado), hexilo (ramificado o no ramificado), heptilo (ramificado o no ramificado), octilo (ramificado o no ramificado), nonilo (ramificado o no ramificado) y decilo (ramificado o no ramificado).

5 El término "grupo alqueno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y típicamente 2 a 15 átomos de carbono; tal como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo y hexenilo.

10 El término "grupo alquino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a 15 átomos de carbono; tal como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen etinilo, 1-propinilo, 3-propinilo, 1-butinilo, 3-butinilo y 4-butinilo.

15 El término "grupo carbocíclico" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir "cicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "arilo"). que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares ("átomos anulares" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbocíclico puede ser una estructura de anillo único (monocíclico) o anular policíclica.

20 Un carbocíclico puede ser una estructura de anillo único, que típicamente contiene de 3 a 8 átomos anulares, más típicamente de 3 a 7 átomos anulares, y más típicamente de 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de tales carbocíclicos de anillo único incluyen ciclopropilo (ciclopropano), ciclobutilo (ciclobutano), ciclopentilo (ciclopentano), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexano), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo.

25 Un carbocíclico puede ser, alternativamente, policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbocíclicos policíclicos incluyen carbocíclicos de tipo puente, condensados y espirocíclicos. En un carbocíclico espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de carbocíclico espirocíclico es espiropentano. En un carbocíclico de tipo puente, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. Los ejemplos de carbocíclicos de tipo puente incluyen biciclo[2,2,1]heptenilo, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo y adamantano. En un sistema de carbocíclico de anillo fusionado, dos o más anillos pueden fusionarse entre sí, de modo que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbocíclicos con dos o tres anillos fusionados

30 incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantreno y decalinilo.

35 El término "grupo cicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo puede ser un único anillo de carbono, que típicamente contiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares y más típicamente de 3 a 6 átomos anulares. Se entiende que la unión a un grupo cicloalquilo es a través de un átomo anular del grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilos de anillo único incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un cicloalquilo puede ser, alternativamente, policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos

40 incluyen carbocíclicos de tipo puente, condensados y espirocíclicos.

El término "grupo arilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbocíclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares, o 3 a 8, 3 a 6 o 5 a 6 átomos de carbono anulares. Un arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, solo se requiere que un anillo en el sistema policíclico sea insaturado mientras que el anillo o anillos restantes pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. La unión al grupo arilo ocurre a través de un átomo de carbono contenido en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, acridinilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

50 El término "grupo heterocíclico" (solo o combinado con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir "heterocicloalqueno") o completamente insaturada (es decir "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos anulares, en donde al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo los átomos restantes del anillo átomos de carbono. Un grupo heterocíclico puede, por ejemplo, contener uno, dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos. La unión al grupo heterocíclico puede tener lugar a través de un átomo de carbono y/o uno o más heteroátomos que están contenidos en el anillo. Un heterocíclico puede ser un único anillo (monocíclico) o una estructura anular policíclica.

55 Un grupo heterocíclico puede ser un único anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de heterocíclicos de anillo único incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo,

60

isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Un grupo heterociclilo puede ser, alternativamente, policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de grupos heterociclilo policíclicos incluyen grupos heterociclilo puenteados, condensados y espirocíclicos. En un grupo heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un grupo heterociclilo de tipo puente, los anillos comparten al menos dos átomos comunes no adyacentes. En un grupo heterociclilo de anillo fusionado, dos o más anillos pueden fusionarse entre sí, de modo que dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de grupos heterociclilo de anillo fusionado que contienen dos o tres anillos incluyen indolizínico, piranopirrolilo, 4H-quinolizínico, purínico, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]piridinilo, pirido[3,2-b]piridinilo, o pirido[4,3-b]piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de grupos heterociclilo de anillo fusionado incluyen grupos heterociclilo benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenínico (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolínico, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolínico (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo) y benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

El término "grupo *heterocicloalquilo*" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo saturado.

El término "*grupo heteroarilo*" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos anulares. Un heteroarilo puede ser un anillo simple o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes anulares fusionados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purínico y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolínico y benzoxazinilo.

El término "*grupo heterociclilo que contiene nitrógeno*" se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, en el que cada anillo comprende de 3 a 7 átomos anulares y opcionalmente contiene, además del átomo de nitrógeno, cero o uno o dos o más, heteroátomos iguales o diferente, pero preferiblemente cero o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; y el grupo heterociclilo puede ser saturado (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo"). El grupo heterociclilo bicíclico puede tener una estructura espiro de la cual los dos anillos comparten uno y el mismo átomo anular, o pueden tener una estructura bicíclica cuyos anillos comparten dos o más átomos anulares. Los ejemplos del grupo heterociclilo que contiene nitrógeno incluyen, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, grupo oxadiazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 1,2,4-triazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo indolilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo indazolilo, un grupo purínico, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolínico, un grupo cinolinilo, un grupo pteridinilo, un grupo pirido[3,2-b] piridilo, un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo dihidro-1,2,4-triazolilo, un grupo dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, un grupo dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo dihidro-1,2,3,5-oxatiazolilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo 2,6-diazaspiro[3,5]nonilo, un grupo 2,7-diazaespiro[3,5]nonilo, un grupo 2,7-diazaespiro[4,5]decilo, o un grupo 2,7-diazabicyclo[3,3,0]octilo, un grupo 3,6-diazabicyclo[3,3,0]octilo.

El grupo heterociclilo que contiene nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido ("*grupo heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido*") con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes.

El término "*grupo amino*" se refiere al grupo -NH₂. El grupo amino puede estar opcionalmente sustituido (un "*amino*

sustituido) con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes del grupo amino pueden ser, pero no se limitan a, un grupo alquilo, alquenoilo, alcanilo, arilo y/o heterociclilo.

5 El término "grupo amido" se refiere al grupo $-C(=O)-NR-$. La unión puede ser a través del átomo de carbono y/o nitrógeno. Por ejemplo, el grupo amido puede estar unido como un sustituyente a través del átomo de carbono solamente, en cuyo caso el átomo de nitrógeno tiene dos grupos R unidos ($-C(=O)-NR_2$). El grupo amido puede estar unido solo por el átomo de nitrógeno, en cuyo caso el átomo de carbono tiene un grupo R unido ($-NR-C(=O)R$).

10 El término "iminilo" grupo se refiere al grupo $-C(=NR)-$. La unión puede ser a través del átomo de carbono.

El grupo " $=N-R$ " se refiere a un grupo R con un sustituyente nitrógeno conectado a otro átomo mediante un doble enlace. Por ejemplo, un grupo iminilo (grupo $-C(=NR)-$ es un átomo de nitrógeno) conectado por un doble enlace a un átomo de carbono, el átomo de nitrógeno también está conectado a un grupo R por un enlace sencillo.

15 El término "grupo alcoxi" se refiere a un grupo $-O$ -alquilo. El grupo alcoxi puede referirse a cadenas oxo-hidrocarbonadas saturadas o insaturadas, lineales, ramificadas o cíclicas, que incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo y pentoxilo. El grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido (un "alcoxi sustituido") con uno o más sustituyentes del grupo alcoxi.

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

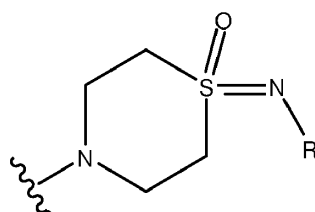
25 El término "grupo alcanilo" (es decir, grupo acilo) se refiere a un grupo ácido orgánico en el que el $-OH$ del grupo carboxilo se ha reemplazado por otro sustituyente. Por lo tanto, el grupo alcanilo puede representarse por la fórmula $RC(=O)-$, donde R incluye, pero no se limita a, un grupo alquilo, aralquilo o arilo, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alcanilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo y un grupo pivaloilo.

30 El término "grupo sulfonilo" se refiere a un grupo ácido sulfónico en donde el $-OH$ del grupo sulfonilo se ha reemplazado por otro sustituyente. Por ejemplo, el sustituyente puede ser un grupo alquilo ("un grupo alquilsulfonilo"). Un grupo alquilsulfonilo se puede representar mediante la fórmula $RS(O)_2-$, en donde R es un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo y un grupo isohexilsulfonilo.

35 El término "grupo sulfínico" se refiere al grupo bivalente $-S(=O)-$.

El término "grupo sulfoximinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)(=NR)(R)-$.

40 El término "tiomorfolinsulfoximinilo" se refiere a un grupo de la fórmula (h):



(h) .

45 El término "grupo oxo" se refiere al grupo $(=O)$, es decir, un átomo de oxígeno sustituyente conectado a otro átomo mediante un doble enlace. Por ejemplo, un grupo carbonilo ($-C(=O)-$ es un átomo de carbono conectado por un doble enlace a un átomo de oxígeno, es decir, un grupo oxo unido a un átomo de carbono.

50 El término "grupo halo" se refiere a un grupo seleccionado entre cloro, flúor, bromo y yodo. Preferiblemente, el grupo halo se selecciona entre cloro y flúor.

Un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, amino, amido, iminilo, alcoxi, carbociclilo (incluyendo cicloalquilo, cicloalquenoilo y arilo), heterociclilo (incluyendo heterocicloalquilo, heterocicloalquenoilo y heteroarilo), sulfonilo, sulfínico, sulfoximinilo y heterociclilo que contiene nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Se puede unir un sustituyente a través de un átomo de carbono y/o un heteroátomo

en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, amido, iminilo, alcoxi, carbociclilo (incluyendo cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo), heterocidilo (incluyendo heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo), sulfonilo, sulfinilo, sulfoximinilo y nitrógeno. El término "*sustituyente*" (o "radical") incluye pero no se limita a alquilo, alquilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halo, ciano, amino, amido, alquilamino, arilamino, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, nitro, tio, alcanilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, aralquiltio, carboxilo, alcocicarbonilo, oxo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

Si un grupo, por ejemplo un grupo alquilo, está "*opcionalmente sustituido*", se entiende que el grupo tiene uno o más sustituyentes unidos (sustituidos) o no tiene ningún sustituyente unido (no sustituido).

Para completar, también se observa que ciertas fórmulas químicas utilizadas en la presente memoria definen sistemas deslocalizados. Esta definición es conocida en la técnica como una definición de aromaticidad y puede indicar la presencia de, por ejemplo, un sistema mono, di o tricíclico que contiene $(4n + 2)$ electrones donde n es un número entero. En otras palabras, estos sistemas pueden mostrar aromaticidad de Hückel.

En cualquier aspecto, los compuestos de la presente invención pueden poseer algún aspecto de estereoquímica. Por ejemplo, los compuestos pueden poseer centros quirales y/o planos y/o ejes de simetría. Como tales, los compuestos se pueden proporcionar como estereoisómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas de estereoisómeros o como mezclas racémicas. Los estereoisómeros son conocidos en la técnica por ser moléculas que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados, pero que difieren en sus orientaciones espaciales de sus átomos y/o grupos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden poseer tautomería. Cada forma tautomérica está destinada a estar dentro del alcance de la invención.

Además, se describen compuestos de fórmula (I) que se proporcionan como un profármaco. Los profármacos se transforman, generalmente in vivo, de una forma a las formas activas de los fármacos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, se puede formar un profármaco protegiendo el grupo -N-H al que se une R^3 con un grupo hidrolizable que proporciona -NH en la hidrólisis. Alternativa o adicionalmente, cualquier grupo -NH dentro del compuesto puede estar protegido como una amida hidrolizable fisiológica.

Además, se entenderá que los elementos descritos en la presente memoria pueden ser el isótopo común o un isótopo distinto del isótopo común. Por ejemplo, un átomo de hidrógeno puede ser ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio).

Además, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o como co-cristales. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionarse con grupos amina protonados. El término "*sal farmacéuticamente aceptable*" se refiere a compuestos iónicos formados por la adición de un ácido a una base. El término se refiere a tales sales que se consideran en la técnica adecuadas para el uso en contacto con un paciente, por ejemplo in vivo y las sales farmacéuticamente aceptables generalmente se eligen por sus características no tóxicas y no irritantes.

El término "*co-cristal*" se refiere a un cristal molecular multicomponente, que puede comprender interacciones no iónicas.

Se pueden preparar sales y co-cristales farmacéuticamente aceptables mediante cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre o forma ácida de un compuesto con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base inorgánicos u orgánicos formadores de sales deseados en uno o más disolventes adecuados, o mezclando el compuesto con otro compuesto farmacéuticamente aceptable capaz de formar un co-cristal.

Las sales conocidas en la técnica generalmente adecuadas para su uso en contacto con un paciente incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos y/u orgánicos, incluidos el hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato y tartrato. Estos pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio. Se hace referencia adicional al número de fuentes bibliográficas que estudian las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, por ejemplo el Manual de sales farmacéuticas publicado por la IUPAC.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención a veces pueden existir como zwitteriones, que se consideran parte de la invención.

Los autores de la presente invención han descubierto que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones médicas asociadas con el crecimiento celular desordenado, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer, en particular cánceres asociados con mutaciones en el gen supresor de tumores p53.

Por ejemplo, los cánceres incluyen cánceres cardíacos, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres de vías genitourinarias, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, cánceres hematológicos, cánceres de piel y cánceres de glándulas suprarrenales.

5 Por ejemplo, los cánceres incluyen tumores suprarrenales, conducto biliar, vejiga, sangre, hueso y tejido conectivo, cerebro y sistema nervioso central, mama, cuello uterino, colon y recto (colorrectal), endometrio, esófago, vesícula biliar, cabeza y cuello, Linfoma de Hodgkin, hipofaringe, riñón, laringe, leucemias, hígado, pulmón, linfoma, tumores mediastínicos, melanoma (melanoma maligno), mesotelioma, mieloma múltiple, cavidad nasal, nasofaríngea, tumores neuroendocrinos, linfoma no Hodgkiniano, oral, esófago, orofaríngeo, ovárico, páncreas, seno paranasal, paratiroides, pene, tumores pituitarios, próstata, glándula salival, sarcoma, piel, columna vertebral, estómago, testículo, tiroides, uretra, útero, vaginal y vulvar.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación de un medicamento que es útil en el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, en particular cáncer.

15 Los compuestos de esta invención se pueden administrar a mamíferos, incluidos seres humanos, solos o, combinados con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

20 La presente invención también incluye dentro de su alcance los compuestos de la presente invención combinados con un segundo fármaco adicional en el tratamiento del cáncer. El segundo fármaco o fármaco adicional puede ser un fármaco que ya se conoce en la técnica en el tratamiento del cáncer.

25 La presente invención también incluye los compuestos de la invención para uso en un régimen que incluye la etapa de radioterapia. La radioterapia puede ser un método ordinario de tratamiento mediante rayos X, rayos γ , neutrones, protones de partículas α o irradiación con haz de electrones. La co-administración de compuestos contenidos en esta invención puede conducir a la potenciación de la terapia de radiación, clasificándolos así como radio-sensibilizadores.

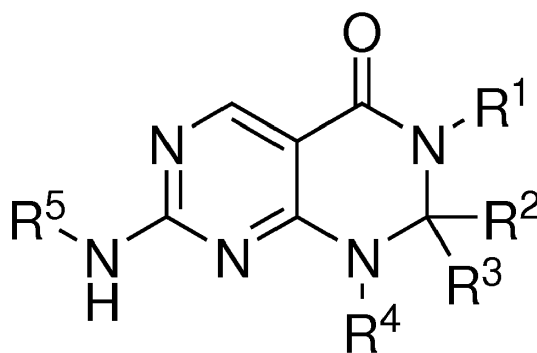
30 En particular, los cánceres a menudo se vuelven resistentes a la terapia. El desarrollo de resistencia puede retrasarse o superarse mediante la administración de una combinación de fármacos que incluye los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en cánceres que se sabe que son resistentes a agentes que dañan el ADN o a la radioterapia.

35 Por ejemplo, los fármacos que pueden usarse combinados con los compuestos de la presente invención pueden dirigirse a la misma ruta biológica o a una ruta biológica similar a la dirigida por los compuestos de la presente invención o pueden actuar en una ruta diferente o no relacionada.

40 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar, se puede co-administrar una variedad de parejas de combinación con los compuestos de la presente invención. El segundo ingrediente activo puede incluir, pero no se limita a: agentes alquilantes, que incluyen cidofofamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán, doroetilnitrosourea y bendamustina; derivados de platino, que incluyen cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino; agentes antimetabólicos, que incluyen alcaloides de vinca (vincristina, vinorelbina y vinblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), epotilonas e inhibidores de quinasas mitóticas que incluyen aurora y polo quinasas; inhibidores de topoisomerasa, que incluyen antracidinas, epipodofilotoxinas, camptotecina y análogos de camptotecina; antimetabolitos, que incluyen 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, metotrexato y premetrexed; inhibidores de proteína quinasa, incluyendo imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, dasatinib y lapatinib; inhibidores del proteasoma, incluido bortezomib; inhibidores de histona desacetilasa, que incluyen valproato y SAHA; fármacos antiangiogénicos, incluyendo bevacizumab; anticuerpos monodonaes, incluyendo trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, panitumumab; productos conjugados de anticuerpos monoclonales, incluyendo Gemtuzumab ozogamicina, lbritumomab tiuxetan; terapias hormonales, incluyendo antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, letrozol, examestano) antiandrógenos (flutamida, bicalutamida) y análogos o antagonistas de la Hormona luteinizante.

55 Con respecto a la terapia combinada, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por separado, secuencialmente, simultáneamente, simultáneamente o pueden escalonarse cronológicamente con uno o más agentes terapéuticos convencionales tales como cualquiera de los mencionados anteriormente.

60 Preferiblemente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal o derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; o R², R³ y el átomo de carbono al que están unidos ambos, tomados conjuntamente, forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R⁴ y R² o R³ y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido; y

R⁵ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R⁴ y R² o R³ y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

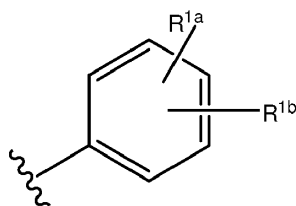
Alternativamente, preferiblemente, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R¹ es un grupo arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

Más preferiblemente, R¹ es un grupo arilo sustituido. Aún más preferiblemente, R¹ es un grupo arilo de seis miembros sustituido.

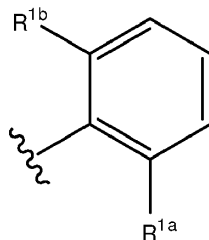
Preferiblemente, R¹ es un grupo representado por la fórmula (a):



(a)

donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 . Preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo halo. Más preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente un grupo halo. Aún más preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de cloro y un átomo de flúor.

Preferiblemente, R^1 es un grupo representado por la fórmula (b):



(b)

donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo alcoxi(C_1-C_6)alquilo C_1-C_6 . Preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo halo. Más preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente un grupo halo. Aún más preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de cloro y un átomo de flúor.

Preferiblemente, en la fórmula (a) y/o (b), R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo ciano, un grupo metilo o un grupo metoxi; y R^{1b} es un grupo de halo

Preferiblemente, en la fórmula (a) y/o (b), R^{1a} es un átomo de hidrógeno o un grupo halo; y R^{1b} es un grupo de halo

Preferiblemente, en la fórmula (a) y/o (b), R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de cloro y un átomo de flúor; y R^{1b} es un átomo de cloro

Preferiblemente, R^1 es un grupo 2-clorofenilo

Alternativamente, preferiblemente, R^1 es un grupo 2,6-diclorofenilo

Alternativamente, preferiblemente, R^1 es un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo

Preferiblemente, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^2 y

R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

5 Preferiblemente, R^2 y R^3 es cada uno independientemente un átomo de hidrógeno.

Alternativamente, preferiblemente, R^2 y/o R^3 son/es un átomo de deuterio.

10 Alternativamente, preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^2 es un grupo metilo opcionalmente sustituido; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. Aún más preferiblemente, R^2 es un grupo metilo; y R^3 es un átomo de hidrógeno

15 Alternativamente, preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a siete o cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno. Más preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido, un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido y un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno

20 Alternativamente, preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo opcionalmente sustituido y un grupo piridinilo opcionalmente sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno. Más preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo piridinilo; y R^3 es un átomo de hidrógeno

25 Preferiblemente, R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido.

30 Preferiblemente, R^4 es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^4 es un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^4 es un grupo metilo

35 Alternativamente, preferiblemente, R^4 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R^4 es un grupo heteroarilo de cinco a siete o cinco a seis miembros opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste en un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido, un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido, un grupo triazolilo opcionalmente sustituido, un grupo oxazolilo opcionalmente sustituido, un grupo tiazolilo opcionalmente sustituido y un grupo piridinilo opcionalmente sustituido.

40 Alternativamente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocidilo de cuatro a siete miembros, de cinco a siete miembros o de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocidilo de cinco miembros opcionalmente sustituido.

45 Preferiblemente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros, cinco o siete miembros o cinco o seis miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocicloalquilo de cinco miembros opcionalmente sustituido.

50 Más preferiblemente, el grupo heterocidilo es un grupo pirrolidinilo, es decir, R^4 y R^2 o R^3 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

55 El grupo heterociclilo/heterocicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_3 , un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo oxo y un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo heterociclilo/heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo oxo y un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido.

60 Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido es un grupo pirrolidinilo sustituido.

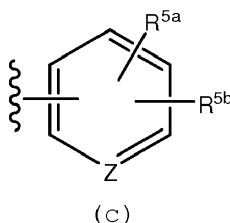
Preferiblemente, R^4 y R^2 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo/heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_1-C_3 . Más preferiblemente, R^4 y R^2 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo/heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros, o cinco a siete miembros, o cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. Aún más preferiblemente, R^4 y R^2 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo/heterocicloalquilo de cinco miembros opcionalmente sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo/heterocicloalquilo opcionalmente sustituido es un grupo pirrolidinilo sustituido, es decir, R^4 y R^2 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo pirrolidinilo sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, cuando R^4 y R^2 y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterociclilo/heterocicloalilo opcionalmente sustituido, R^1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo alqueno opcionalmente sustituido; y R^3 es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R^5 es un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido.

R^5 es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R^5 es un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^5 es un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido. Aún más preferiblemente, R^5 es un grupo fenilo sustituido o un grupo piridinilo sustituido.

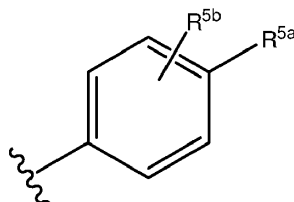
Preferiblemente, R^5 es un grupo representado por la fórmula (c):



donde Z es un átomo de nitrógeno o un grupo metino opcionalmente sustituido; R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo nitrilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido; en donde el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo halo, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido y un grupo $=N-R^{5c}$; o, en la fórmula (c), R^{5a} y R^{5b} existen en átomos adyacentes del anillo y R^{5a} y R^{5b} y los átomos anulares a los que están unidos pueden formar, tomados conjuntamente, un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros o un grupo heterociclilo de tres a siete miembros, en donde uno o dos de los átomos anulares que constituyen el grupo heterociclilo de tres a siete miembros está opcionalmente sustituido independientemente con un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un grupo $-N(R^{5c})-$, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo y un grupo sulfoximinilo, en donde el grupo cicloalquilo de tres a siete miembros o heterociclilo de tres a siete miembros pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo halo y un grupo C_1-C_6 alquilo; o R^{5a} y R^{5b} y los átomos anulares a los que están unidos pueden formar, tomados en conjunto, un grupo espirocíclico o un grupo bicíclico formado por un anillo alifático de cinco a siete miembros y cualquier otro anillo alifático de tres a siete miembros, en donde uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo espirocíclico o el grupo bicíclico pueden ser reemplazados independientemente por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo sulfoximinilo, un grupo oxo o un grupo $-N(R^{5d})-$, y el grupo espirocíclico o el grupo bicíclico pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo halo, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C_1-C_6 ; en donde

R^{5c} , R^{5d} y R^{5g} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo halo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo amino sustituido y un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

5 Más preferiblemente, R^5 es un grupo representado por la fórmula (d):



(d)

10 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo nitrilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido; en donde el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo halo, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo $=N-R^{5g}$ y un grupo $-Q-N(R^{5e})R^{5e}$;

15 R^{5e} , R^{5e} y R^{5g} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o, R^{5e} y R^{5e} y el átomo de nitrógeno al que están unidos, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo heterociclilo de seis miembros opcionalmente sustituido; y

20 Q es un enlace sencillo o un grupo alquilo C_1-C_3 . Preferiblemente, el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros es un grupo heterocidoalquilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros.

25 Más preferiblemente, el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros se selecciona del grupo que consiste en un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo tiomorfolin-S,S-dióxido, un grupo tiomorfolin-S-Oxo-S-iminilsulfoximinilo y un grupo homopiperazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

30 Preferiblemente, R^{5a} es un grupo alcoxi C_1-C_3 sustituido con un grupo amino, o R^{5a} es un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo heterociclilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido, o R^{5a} es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_3 y un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo y un grupo amino; y

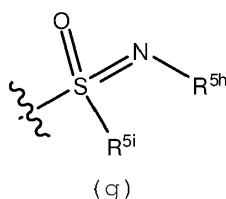
35 R^{5b} es un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo nitrilo C_1-C_3 , un grupo alcoxi C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo amino y un grupo hidroxilo.

40 Preferiblemente, R^{5a} es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con un grupo metilo; y

45 R^{5b} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi o un grupo metilo sustituido por un grupo hidroxilo. Alternativamente, preferiblemente, R^{5a} y/o R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido y un grupo tiomorfolinsulfoximinilo opcionalmente sustituido.

50 Más preferiblemente, R^{5a} es un grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, el grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido es un grupo de la fórmula (g):



en donde R^{5h} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido, un grupo ciano opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C_1-C_6 o C_1-C_3)carbonilo opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{5i} se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

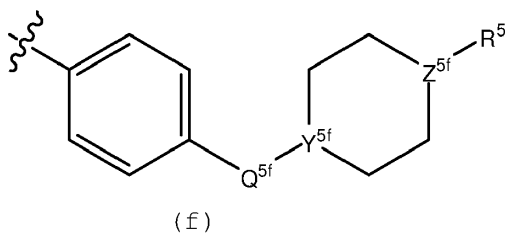
o R^{5h} y R^{5i} y los átomos anulares a los que están unidos pueden formar, tomados en conjunto, un grupo heterociclilo de cinco a siete miembros, en donde el grupo heterociclilo de cinco a siete miembros puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 , un grupo amino opcionalmente sustituido y un grupo oxo.

Preferiblemente, R^{5h} y/o R^{5i} son independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo amino opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R^{5h} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido, un grupo ciano opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C_1-C_6 o C_1-C_3)carbonilo opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^{5i} es un grupo metilo.

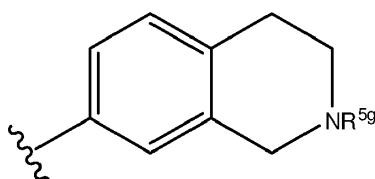
Alternativamente, preferiblemente, R^{5i} se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^{5h} es un grupo metilo

Alternativamente, preferiblemente, R^5 es un grupo representado por la fórmula (f):



donde R^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; Q^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo y un grupo alquilo C_1-C_3 ; Y^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un grupo C-H (es decir, un átomo de carbono conectado a un átomo de hidrógeno); y Z^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Más preferiblemente, R^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_1-C_4 o C_1-C_3 opcionalmente sustituido; Q^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo y un grupo metileno (es decir, un grupo $-C(H)_2-$); Y^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un grupo C-H (es decir, un átomo de carbono conectado a un átomo de hidrógeno); y Z^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Aún más preferiblemente, R^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C_1-C_3 ; Q^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo y un grupo metileno (es decir, un grupo $-C(H)_2-$); Y^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un grupo C-H (es decir, un átomo de carbono conectado a un átomo de hidrógeno); y Z^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. Más preferiblemente, R^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C_1-C_3 ; Q^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo y un grupo metileno (es decir, un grupo $-C(H)_2-$); Y^{5f} es un átomo de nitrógeno; y Z^{5f} se selecciona del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno.

Alternativamente, preferiblemente, R^5 es un grupo representado por la fórmula (e):



(e)

en donde R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁵⁹ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

Preferiblemente, en el compuesto de Fórmula (I), R¹ es un grupo representado por la fórmula (a) como se definió anteriormente; y/o R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido; y/o R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido; y/o R⁵ es un grupo representado por la fórmula (c) como se definió anteriormente.

Más preferiblemente, R¹ es un grupo representado por la fórmula (a) como se definió anteriormente; y/o R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; y/o R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de cinco a siete miembros opcionalmente sustituido; y/o R⁵ es un grupo representado por la fórmula (d) o fórmula (f) como se definió anteriormente.

Preferiblemente, R¹ es un grupo representado por la fórmula (b) como se definió anteriormente; y/o R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo, un grupo arilo de seis miembros opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; y/o R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y/o R⁵ es un grupo representado por la fórmula (d) o la fórmula (f) como se definió anteriormente.

Preferiblemente, R¹ es un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo o un grupo 2-doro-6-fluorofenilo y/o R² se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo metilo y un grupo fenilo; y/o R³ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio; y/o R⁵ es un grupo representado por la fórmula (d) o fórmula (f) como se definió anteriormente.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de los siguientes:

- (1) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (2) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (3) 3-(2,6-didorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- hidrocioruro de ácido (4) 2-(4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)acético;
- (5) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (6) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (7) 3-(2,6-didorofenil)-7-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (8) 3-(2,6-didorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (9) 3-(2,6-didorofenil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (10) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (11) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-ciano-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

- (12) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (13) 7-((4-(4-(2-aminoacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 (14) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (15) 3-(2,6-diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (16) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 (17) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (18) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 (19) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (20) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 (21) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (22) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (23) (rac)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 (24) 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (25) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (26) 3-(2,6-diclorofenil)-1,2-dimetil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 (27) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (28) 6-(2,6-diclorofenil)-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-6a,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-e]pirrolo[1,2-a]pirimidin-5(6H)-ona;
- (29) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona; y
- 35 (30) (rac)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((S-metilsulfonimidol)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

Preferiblemente, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de N-óxido del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la técnica conocerán excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, por ejemplo, grasas, agua, solución salina fisiológica, alcohol (p.ej., etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, agente expansores, agente disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agente humectantes, estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes o aromatizantes, agentes concentrantes, diluyentes, sustancia tamponadoras, disolventes o agentes solubilizantes, agentes químicos para lograr el efecto de almacenamiento, sales para modificar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes, sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como aluminato metasilicato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados sintéticos de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos utilizados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado N-óxido del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Preferiblemente, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado N-óxido del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

Preferiblemente, se proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso como medicamento.

Preferiblemente, se proporciona el compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

5 Preferiblemente, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de N-óxido del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento y/o para el tratamiento o la prevención del cáncer.

10 Preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen un valor CI_{50} para la quinasa Wee-1 de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1.000 nM, más preferiblemente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 500 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 300 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 30 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 15 nM, o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 nM, lo más preferiblemente menos de 10 nM. A continuación se describe un método para determinar el valor de CI_{50} de un compuesto para la quinasa Wee-1 (véanse los ejemplos).

20 Cuando se introducen elementos de la presente descripción o las realizaciones preferidas de los mismos, los artículos "un", "uno", "una", "el", "la", "dicho" y "dicha" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

25 La descripción detallada anterior se ha proporcionado a modo de explicación e ilustración, y no se pretende que limite el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Muchas variaciones en las realizaciones actualmente preferidas ilustradas en la presente serán evidentes para un experto en la técnica, y permanecerán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

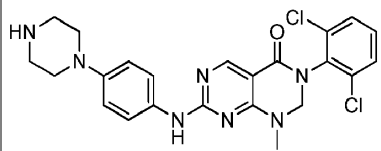
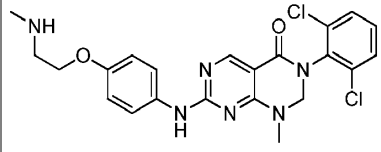
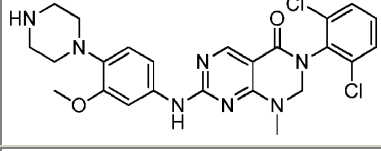
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la presente invención.

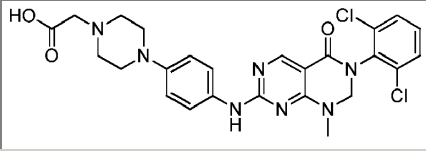
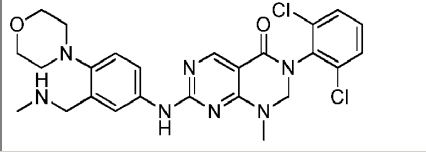
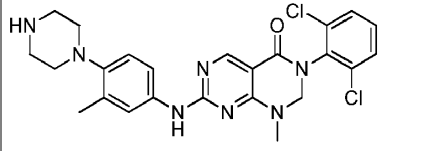
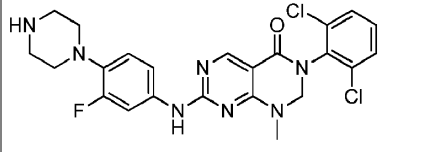
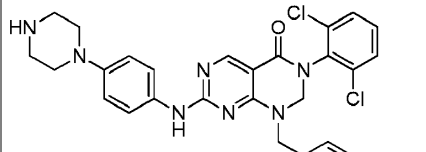
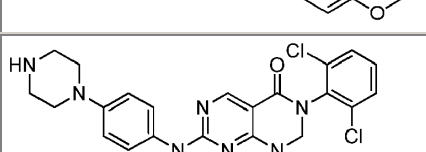
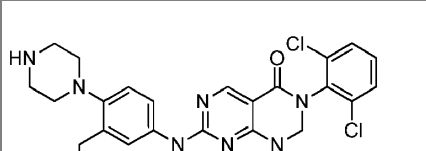
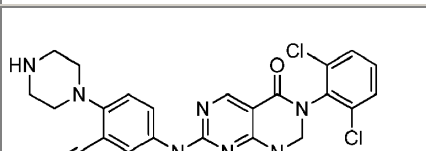
30 **Ejemplos**

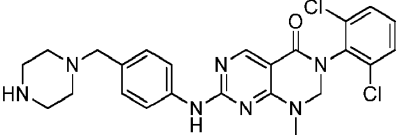
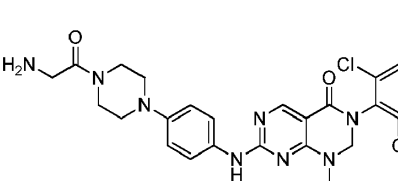
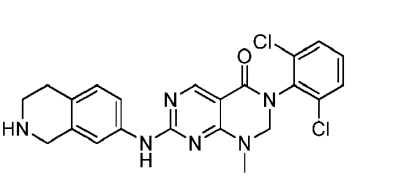
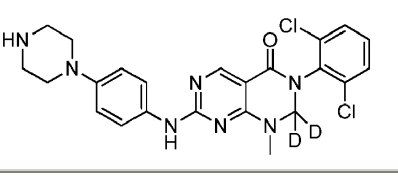
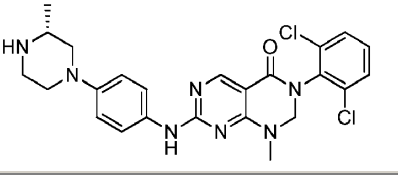
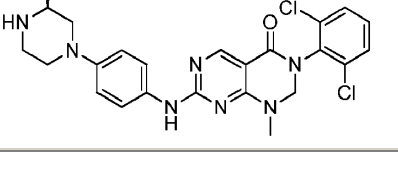
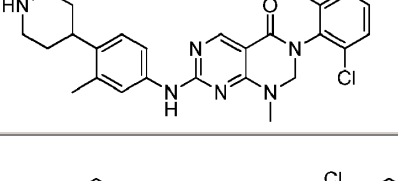
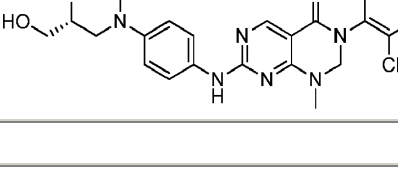
La presente invención se describirá ahora en relación con varios ejemplos.

35 Los ejemplos 1 a 185 se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos a continuación. Los valores de CI_{50} de Wee-1 y otros valores se determinaron como se describe a continuación y se representan en la siguiente tabla.

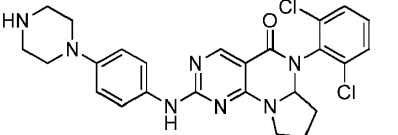
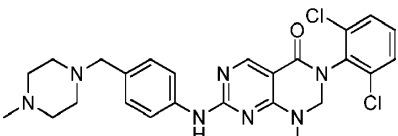
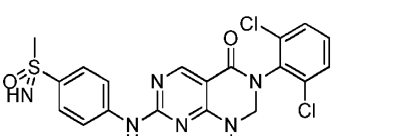
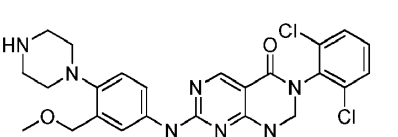
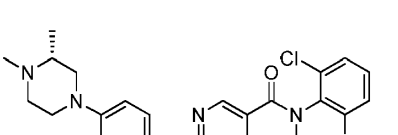
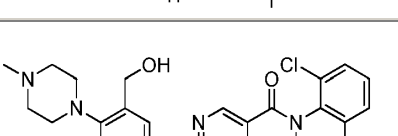
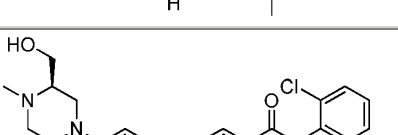
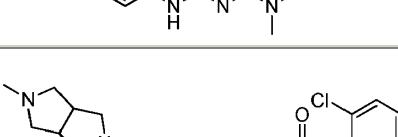
Tabla 1

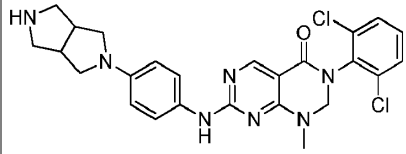
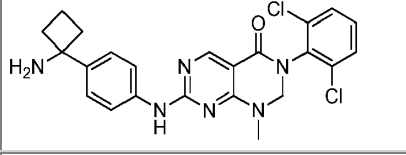
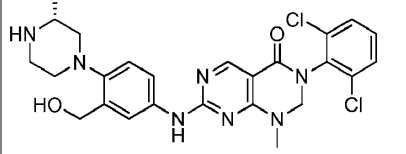
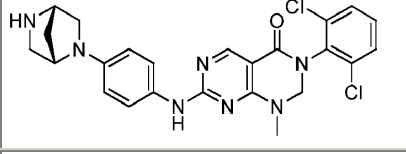
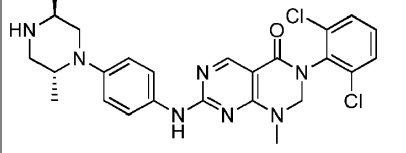
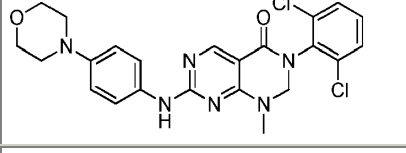
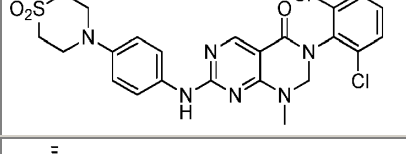
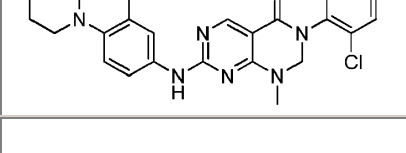
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
1		***	**	**	**
2		***	**	**	***
3		***	**	**	**
4		**	*		***

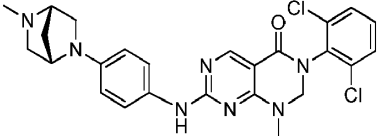
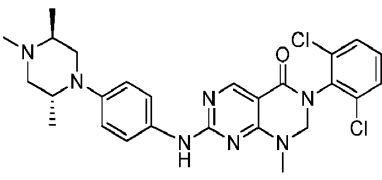
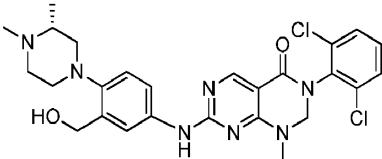
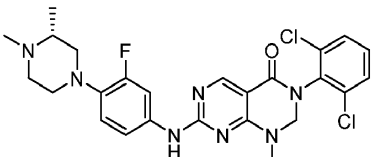
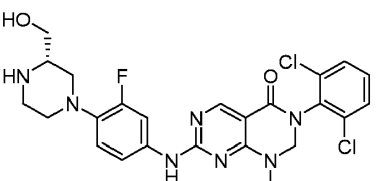
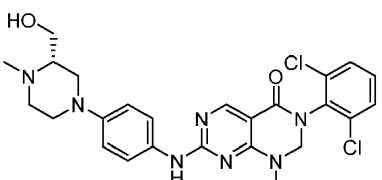
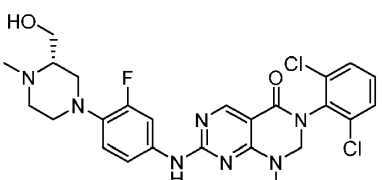
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
5		***	**	**	***
6		***	***	**	**
7		**	**		***
8		*			
9		**	**		***
10		***	**		***
11		***	**	**	***
12		**	**		***

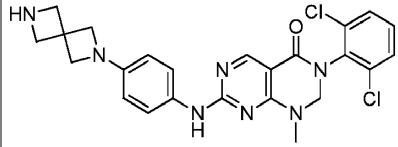
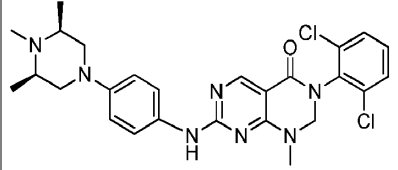
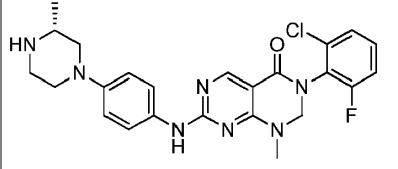
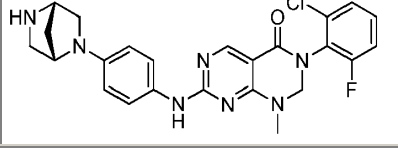
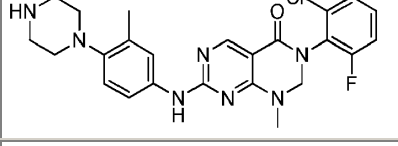
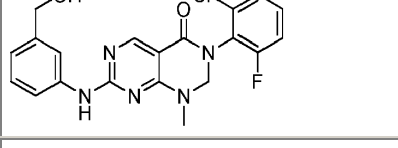
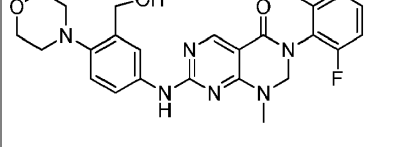
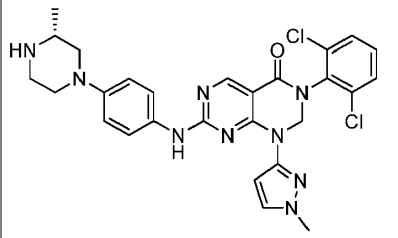
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
13		***	**	**	***
14		***	***	**	***
15		***	***	**	***
16		***	***	**	***
17		**	***	**	**
18		***	**	**	***
19		***	**	**	***
20		***	**		**

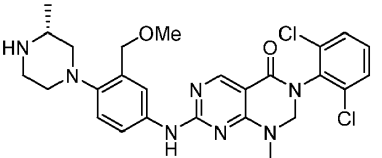
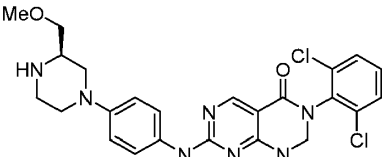
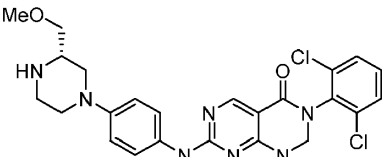
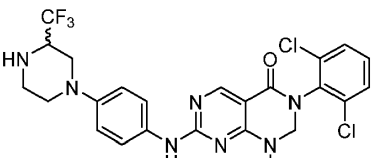
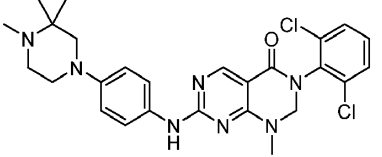
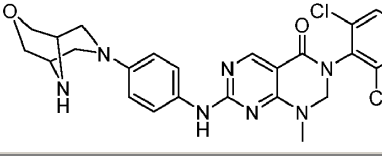
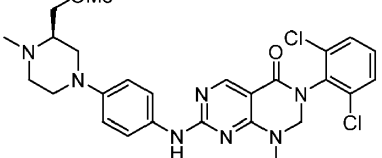
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
21		**	***	**	**
22		***	***	**	**
23		*	*		**
24		**			
25		**	***	**	***
26		**	*		***
27		**	**		*
28		**	**		***

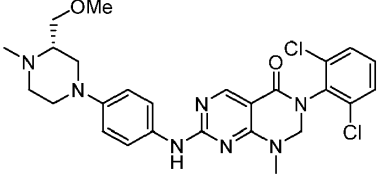
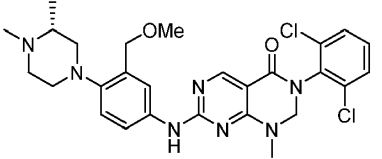
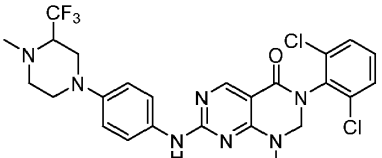
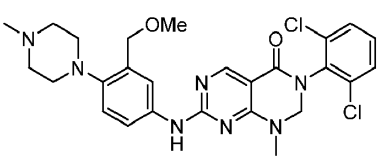
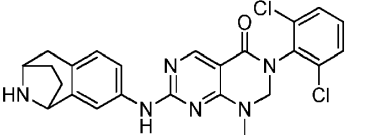
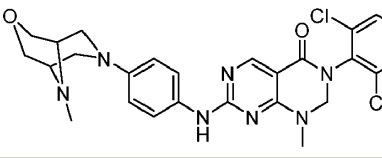
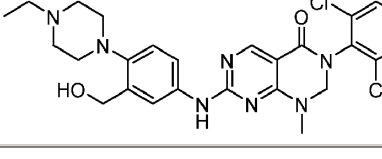
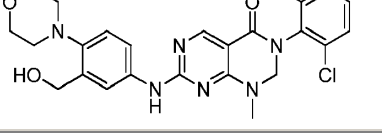
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
29		**	**		*
30		**	*		
31		**	**	**	***
32		**			**
33		***		**	**
34		**			**
35		**			**
36		**			**

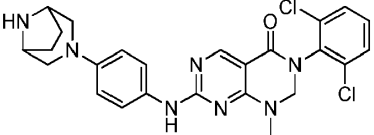
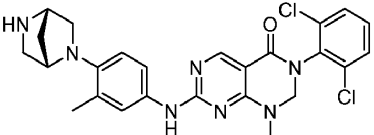
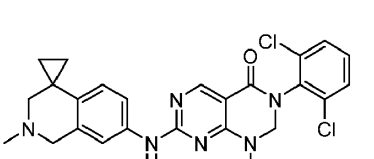
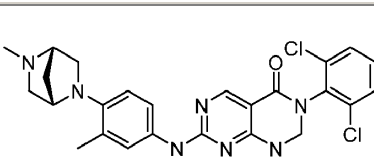
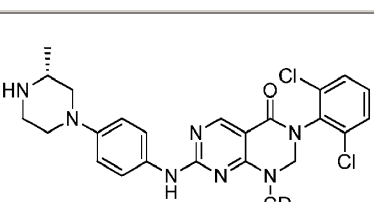
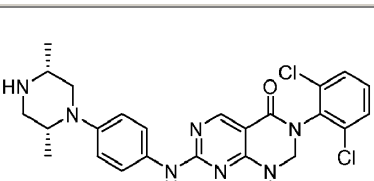
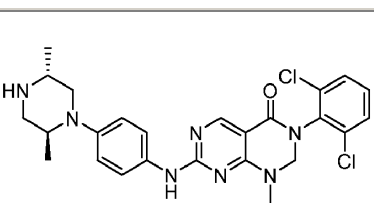
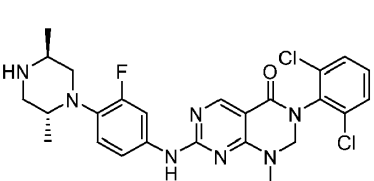
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
37		**			**
38		***		**	***
39		**			***
40		***	***	**	***
41		**			**
42		**			**
43		***	**	**	***
44		**			***

Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
45		**			
46		***		**	***
47		**			
48		**			***
49		**			**
50		**			
51		**			

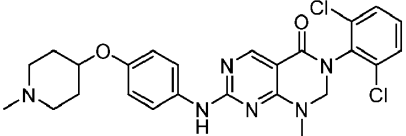
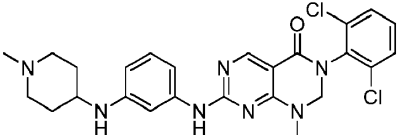
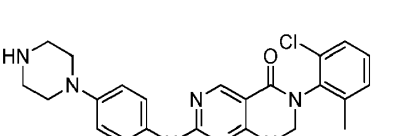
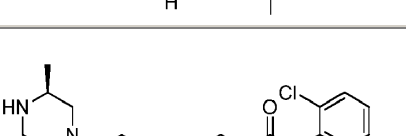
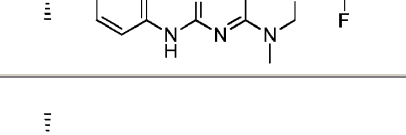
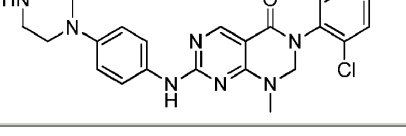
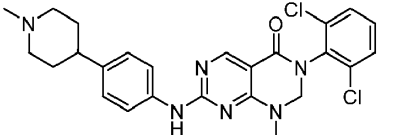
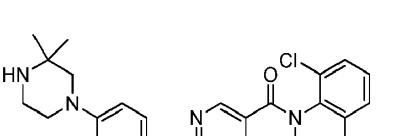
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
52		**			
53		**	***	**	***
54		**			
55		***		**	***
56		*			
57		**			
58		***			***

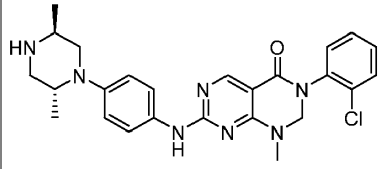
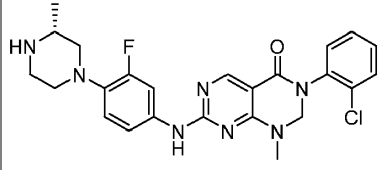
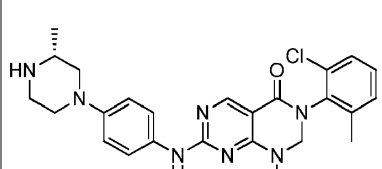
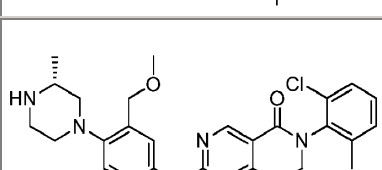
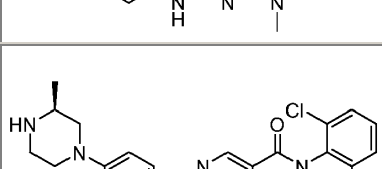
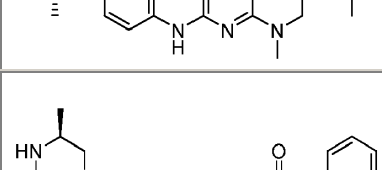
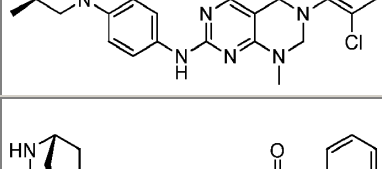
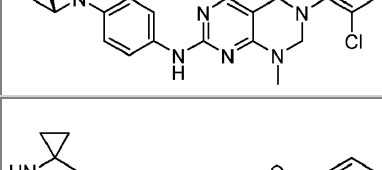
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
59		**	**	**	***
60		**	***	**	***
61		**		**	***
62		**			
63		***		**	**
64		**			***
65		**			

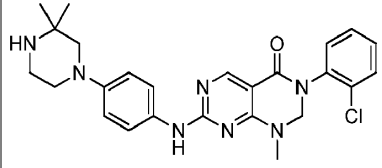
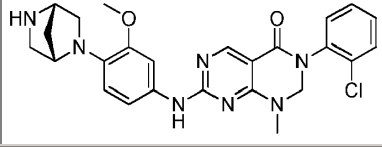
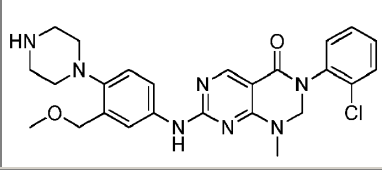
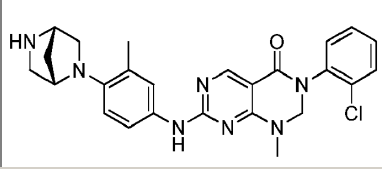
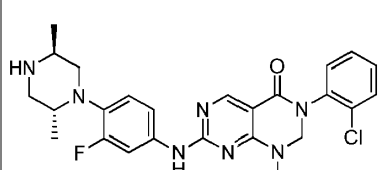
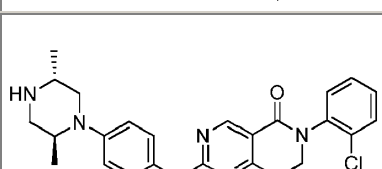
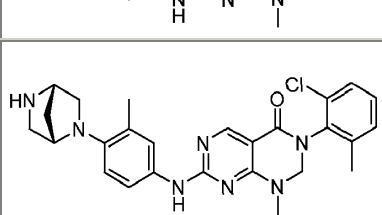
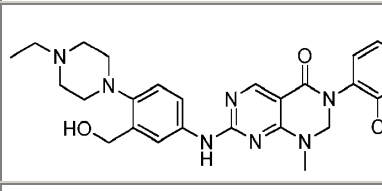
Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
66		**			**
67		**			***
68		*			
69		**			
70		**			
71		**			
72		***		**	***
73		**			
74		**	**	**	***

Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
75		***			***
76		***		**	*
77		***		**	**
78		***		**	***
79		**			**
80		***	***	**	**
81		**			
82		**			

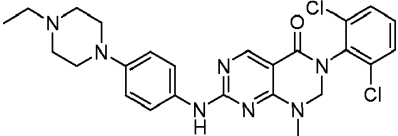
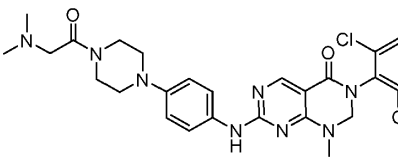
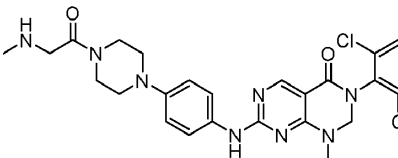
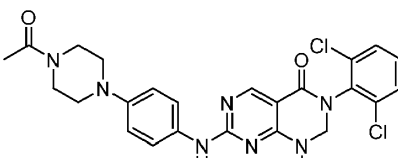
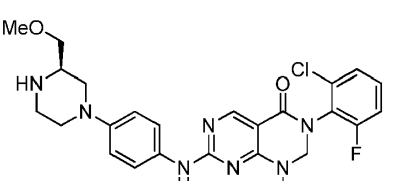
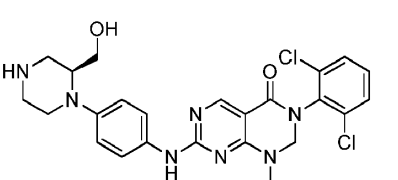
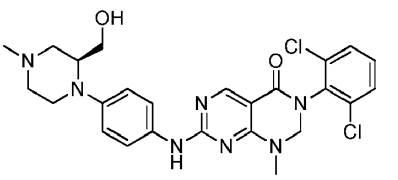
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
83		***		**	**
84		**			**
85		**			
86		***	***	**	***
87		**			***
88		***		**	**
89		***		**	***
90		**			**

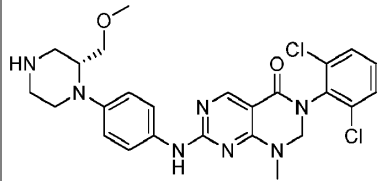
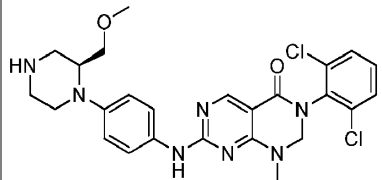
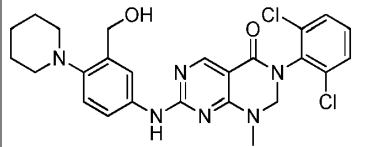
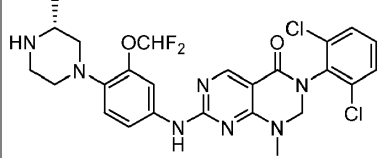
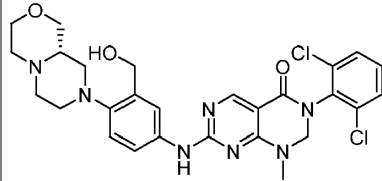
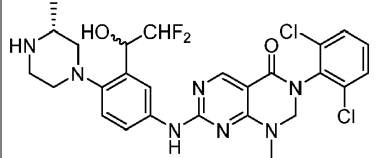
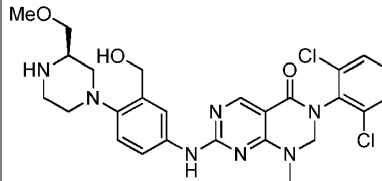
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
91		**			***
92		**			
93		**			
94		**			
95		***		**	***
96		***		**	**
97		**			***
98		**			

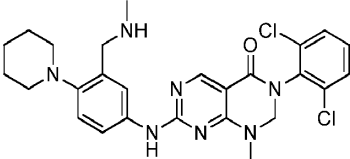
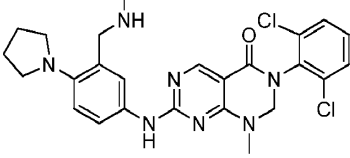
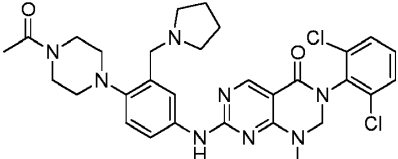
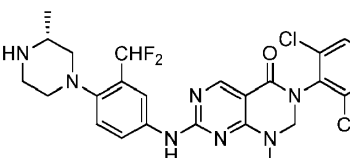
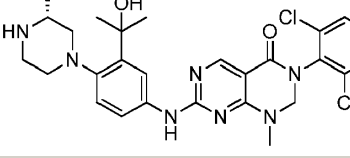
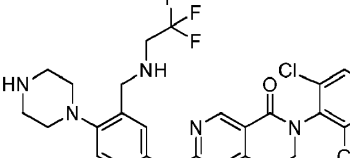
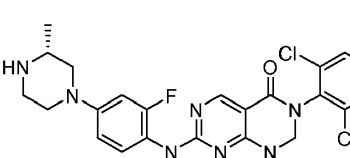
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
99		**			
100		**			
101		**			
102		**			***
103		**		**	
104		*			
105		**			
106		**			***

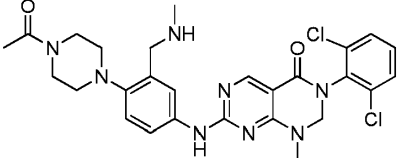
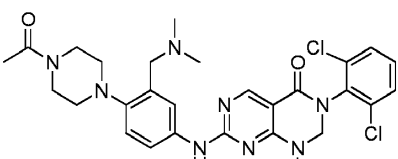
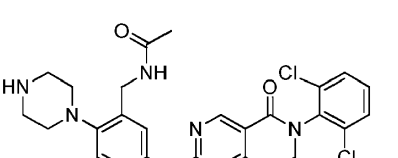
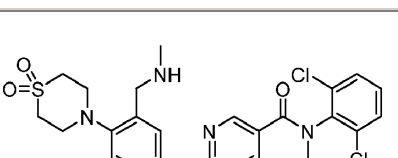
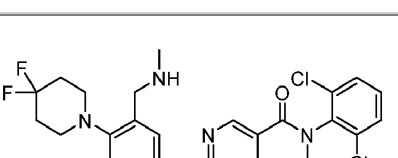
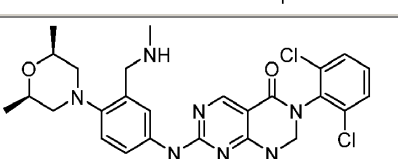
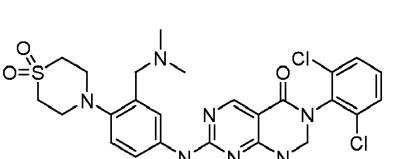
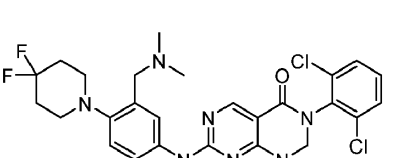
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
107		**			
108		**			***
109		**			***
110		**			
111		**			***
112		**			***
113		**			**
114		***		**	***

Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
115		*			**
116		**			**
117		**		**	**
118		**			***
119		**			***
120		*			**
121		**			**
122		**			**

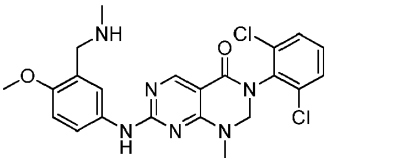
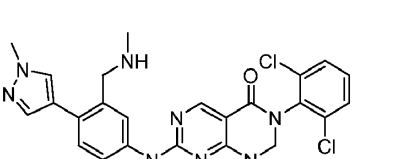
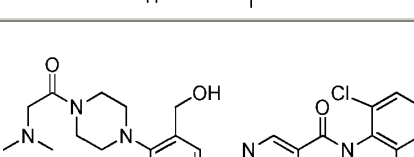
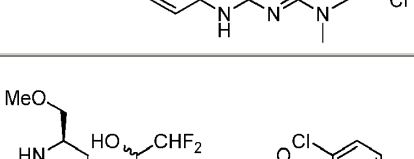
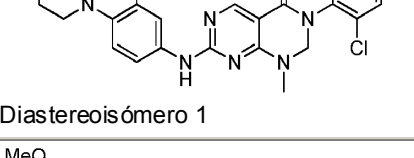
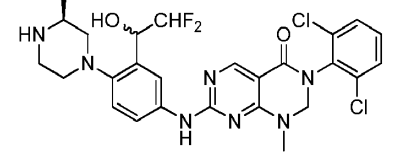
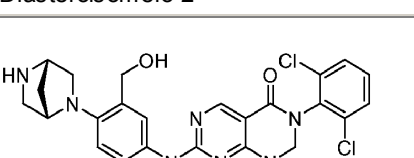
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
123		***		**	*
124		***		**	***
125		**			
126		**		*	***
127		***		*	***
128		**		**	**
129		***			***

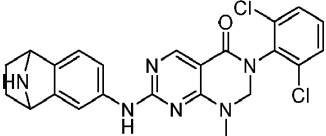
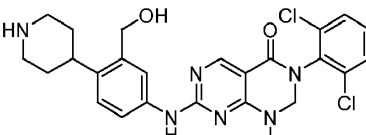
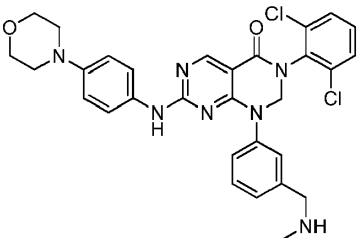
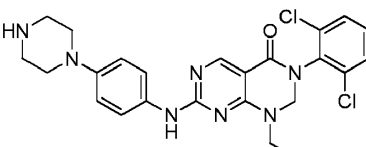
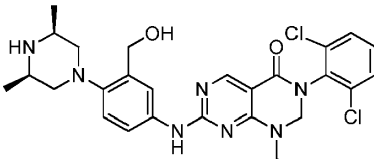
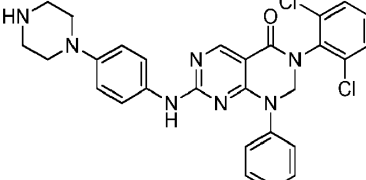
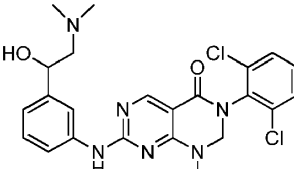
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
130		**			**
131		*			*
132		**			***
133		**			**
134		***		**	***
135		***		**	***
136		**			*

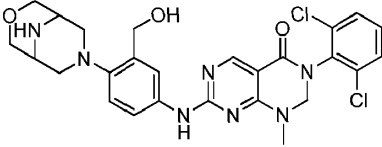
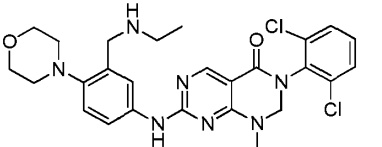
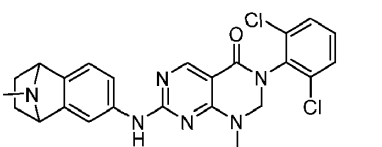
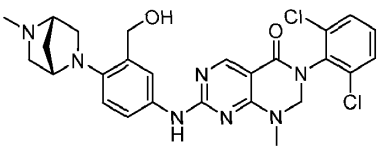
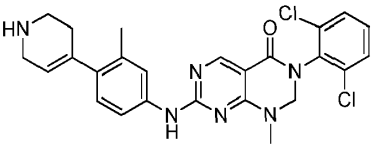
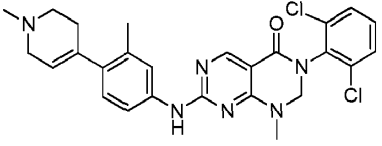
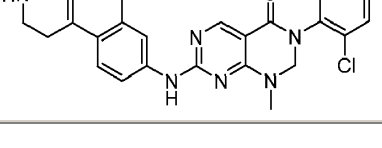
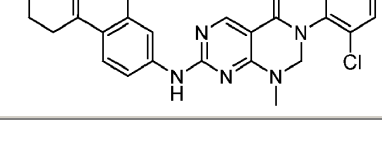
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
137		**		**	*
138		***			***
139		**			**
140		**		*	**
141		***		*	***
142		*			**
143		***		*	***

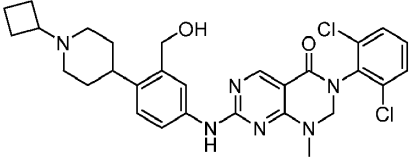
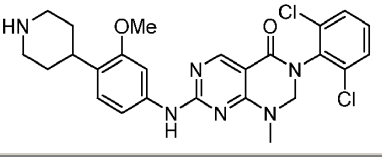
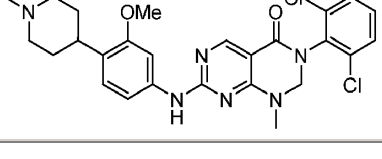
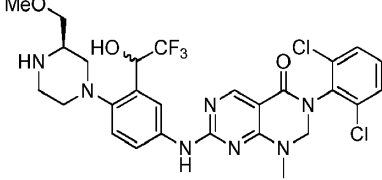
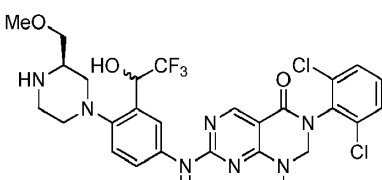
Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
144		***		**	**
145		**			***
146		***		*	***
147		***		**	***
148		***		**	**
149		***		**	***
150		**		**	*

Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
151		***		**	*
152		*			***
153		***		**	**
154		***		**	**
155		**			***
156		**			**
157		**			***
158		***		**	***

Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
159		**			***
160		**		*	
161		***		**	**
162	 Diastereoisómero 1	***		**	**
163	 Diastereoisómero 2	***		**	**
164		***		*	
165		***		**	***
166		**		*	

Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
167		***		*	***
168		***		**	***
169		**		*	***
170		***		**	**
171		***		**	
172		**		*	
173		**			**

Ej.	ESTRUCTURA	Wee- 1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
174		**			*
175		***			**
176		***			**
177		***			**
178		***			**
179		***			*
180		***			**
181		***			**

Ej.	ESTRUCTURA	Wee-1	método 2 HT29 pCDC2	método 3 HT29 pCDC2	Mics-CLint
					
182		***			
183		***			
184	 Diastereoisómero 1	***			*
185	 Diastereoisómero 2	***			**

Para ejemplos representativos en la Tabla 1, las actividades de Wee-1, HT29 pCDC2 y HLM se clasifican de la siguiente manera:

5

	***	**	*
Wee-1 IC ₅₀ [nM]	≤10	10-100	≥100
pCDC2/HT29 [nM]	≤100	100-1000	≥1000
HLM CLint [μL/min/mg]	≤15	15-50	≥50

Sección experimental

10

Abreviaturas

ac: acuoso; Boc: *tert*-butoxicarbonilo; c-hex: ciclohexano; cv: volúmenes de columna; dba: dibencilidenacetona;

DCM: diclorometano; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EtOAc: acetato de etilo; ESI: ionización por electrospray; h: hora; HATU: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido; HPLC: cromatografía líquida de alta presión; LC: cromatografía líquida; LCMS: espectrometría de masas por cromatografía líquida; M: molar; *m/z*: razón de masa a carga; mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico; MeOH: metanol; min: minutos; MS: espectrometría de masas; NBS: *N*-bromosuccinimida; RMN: resonancia magnética nuclear; R_T : tiempo de retención; RT: temperatura ambiente; sat.: saturado; SP: sustancia de partida; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano.

10 Condiciones experimentales generales

Disolventes y reactivos

Se adquirieron disolventes orgánicos comunes que se utilizaron en las reacciones (p. THF, DMF, DCM y metanol) en forma anhidra de Sigma-Aldrich® en botellas Sure/Seal™ y se manipularon apropiadamente bajo nitrógeno. El agua se desionizó usando un Elga PURELAB Option-Q. Todos los demás disolventes utilizados (es decir, para procedimientos de tratamiento y purificación) eran generalmente de calidad HPLC y se utilizaron tal como se suministraron a partir de diversas fuentes comerciales. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida utilizados se adquirieron a proveedores comerciales y se utilizaron tal como se suministraron.

Síntesis de microondas

A menos que se indique lo contrario, los experimentos de microondas se llevaron a cabo utilizando un sistema CEM Discover™/Explorer24™ controlado por el soporte lógico Synergy 1.5. En otros casos, se utilizó un Biotage Initiator™ Eight. Ambas máquinas ofrecen buena reproducibilidad y control en intervalos de temperatura de 60 a 250°C y presiones de hasta un máximo de 20 bar.

Cromatografía ultrarrápida

La purificación de compuestos mediante cromatografía ultrarrápida se logró utilizando un sistema Biotage Isolera Four. A menos que se indique lo contrario, se utilizaron columnas de cartucho Biotage KP-Sil SNAP o Grace Resolv (10-340 g) junto con el sistema de disolvente indicado y un gradiente de disolvente apropiado dependiendo de la polaridad del compuesto. En el caso de compuestos más polares y alcalinos, se utilizaron columnas de cartucho SNAP Biotage KP-NH (11-28 g).

Espectroscopía de RMN

Los espectros de RMN H^1 se registraron a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Bruker Avance (500 MHz) o un Bruker Avance (400 MHz) o un Bruker Avance (300 MHz). Todos los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. Las señales de solvente residual se utilizaron como un patrón interno y los picos de solvente característicos se corrigieron con los datos de referencia descritos en J. Org. Chem., 1997, 62, pág. 7512-7515; en otros casos, los disolventes de RMN contenían tetrametilsilano, que se utilizó como patrón interno.

Cromatografía líquida de alta presión

Los experimentos de Espectrometría de Masas por Cromatografía Líquida (LCMS) para determinar los tiempos de retención (R_T) y los iones de masa asociados se realizaron utilizando uno de los siguientes métodos.

Método A: El sistema consiste en un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Agilent Technologies 6140 conectado a un sistema LC 1290 Infinity de Agilent Technologies con detector de matriz de diodo UV y automuestreador. El espectrómetro consiste en una fuente de ionización multimodo (electronebulización y ionización química a presión atmosférica) que funciona en modo de iones positivo y negativo. Se realizaron experimentos de LCMS en cada muestra enviada utilizando las siguientes condiciones: Columna LC: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 1,8 micras 50 x 2,1 mm mantenidas a 40°C. Fases móviles: A) ácido fórmico al 0,1% (v/v) en agua; B) ácido fórmico al 0,1% (v/v) en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,00	1,0	95	5
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100

ES 2 650 013 T3

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
2,21	1,0	95	5
2,50	1,0	95	5

- 5 **Método B:** El sistema consiste en un sistema Varian Prostar 1200 LC-MS que utiliza una columna Luna C18 (2) Phenomenex de 50 x 4,6 mm DI 3 µM. La detección UV se lleva a cabo a dos longitudes de onda (214 y 254 nm), con análisis de espectros de masas en modo de ionización positiva. Fases móviles: A) ácido fórmico al 0,05% (v/v) en agua; B) ácido fórmico al 0,05% (v/v) en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,00	1,0	95	5
0,50	1,0	95	5
4,50	1,0	0	100
5,50	1,0	0	100

- 10 **Método C:** El sistema consiste en un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent Technologies 6130 conectado a un sistema LC 1290 Infinity de Agilent Technologies con detector de matriz de diodo UV y automuestreador. El espectrómetro consiste en una fuente de ionización por electrospray que opera en modo de iones positivo y negativo. Se realizaron experimentos de LCMS en cada muestra enviada usando las siguientes condiciones: Columna LC: Agilent Eclipse Plus C18 RRHD 1,8 micras 50 x 2,1 mm mantenida a 40°C. Fases móviles: A) ácido fórmico al 0,1% (v/v) en agua; B) ácido fórmico al 0,1% (v/v) en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,00	0,5	80	20
1,80	0,5	0	100
2,20	0,5	0	100
2,50	0,5	80	20
3,00	0,5	80	20

15 *Cromatografía líquida de alta presión preparativa*

- 20 El sistema consiste en un espectrómetro de masas de cuadrupolo único Agilent Technologies 6120 vinculado a un sistema LC preparativo Agilent Technologies 1200 con detector de longitud de onda múltiple y automuestreador. El espectrómetro de masas utiliza una fuente de ionización multimodo (electronebulización e ionizaciones químicas a presión atmosférica) que funcionan en modo de iones positivos y negativos. La recolección de fracciones se desencadenó en masa (ion multimodo positivo y negativo). Los experimentos de purificación, a menos que se establezca lo contrario, se realizaron en condiciones alcalinas en un gradiente de disolvente apropiado que típicamente se determinó por el tiempo de retención encontrado usando el Método A de HPLC. En los casos en que las condiciones alcalinas no tuvieron éxito, se emplearon condiciones ácidas.

- 25 **Condiciones alcalinas:** Columna LC: Columna Waters XBridge™ Prep C18 5 µm OBD™ de 19 x 50 mm a temperatura ambiente o Columna Water XBridge™ Prep C18 5 µM OBD™ de 30 x 100 mm a temperatura ambiente. Fase móvil: A) hidróxido de amonio al 0,1% (v/v) en agua; B) hidróxido de amonio al 0,1% (v/v) en acetonitrilo/agua 95: 5. El tiempo total de experimento fue aprox. 10 o 20 min y se proporciona un método ilustrativo:

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,00	20,0	50	50
3,00	20,0	12	88
5,00	20,0	12	88

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
7,00	20,0	0	100
8,0	20,0	0	100
8,20	20,0	50	50

Condiciones ácidas: Columna LC: Columna Waters XBridge™ Prep C18 5 μm OBD™ de 19 x 50 mm a temperatura ambiente o agua Columna XBridge™ Prep C18 5 μm OBD™ de 30 x 100 mm a temperatura ambiente. Fase móvil: A) Agua, ácido fórmico al 0,1% (v/v) en agua; B) ácido fórmico al 0,1% (v/v) en acetonitrilo/agua 95:5. El tiempo total de experimento fue aprox. 10 o 20 min y se proporciona a un método ilustrativo:

Tiempo de gradiente (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,00	20,0	95	5
7,00	20,0	0	100
9,00	20,0	0	100
9,20	20,0	95	5

Las fracciones puras se combinaron y se concentraron usando un Genevac EZ-2 Elite, a menos que se indique lo contrario.

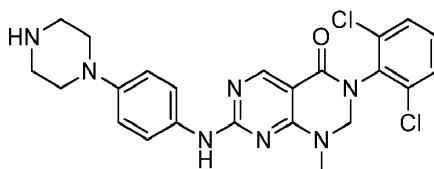
10 *Nomenclatura*

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de las estructuras se determinó utilizando la función 'Convertir estructura en nombre' de ChemBioDraw Ultra 12.0.2 (CambridgeSoft/PerkinElmer).

15 *Iones de masa*

Para los compuestos que contienen átomos de cloro, los iones referidos son aquellos que contienen solo el isótopo ³⁵Cl.

20 Ejemplo 1: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: *N*-(2,6-Diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

25 El ácido 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico [Bioorg. Med. Chem. 2005, 13 (16), 4936] (0,5 g, 2,51 mmoles) se suspendió en clorobenceno (10 mL) y se añadió 2,6-dicloroanilina (0,407 g, 2,51 mmoles). Se añadió tricloruro de fósforo (0,220 mL, 2,51 mmoles) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. La reacción se sofocó con Na₂CO₃ acuoso 2 M, a continuación se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron (se formó el azeotropo con tolueno). El residuo se trituró con éter dietílico y el compuesto del título se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (180 mg, 21%). Las aguas madre se concentró para proporcionar una muestra ligeramente menos pura, adicional del compuesto del título (300 mg; rendimiento global 56%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,27 (s, 1H), 8,72 (s ancho, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), pico del SMe presumiblemente enmascarado por el disolvente. LCMS (Método A): R_T = 1,24 min, *m/z* = 343 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

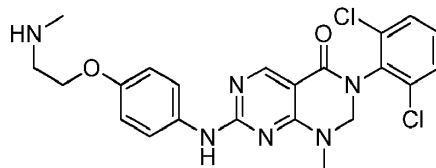
40 La *N*-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (500 mg, 1,46 mmoles) se suspendió en

acetonitrilo (10 mL) y se añadió carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmoles). Se añadió dibromometano (0,304 mL, 4,37 mmoles) y la reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua, a continuación se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-70%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (190 mg, 37%). RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 1,29 min, m/z = 355 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

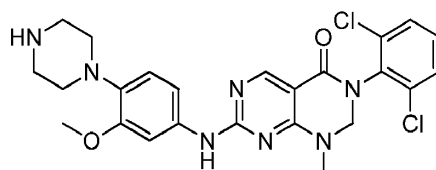
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (30 mg, 0,084 mmoles) se suspendió en tolueno (2 mL) y se añadió mCPBA (34,4 mg, 0,110 mmoles) en forma de una suspensión en tolueno (2 mL) a RT. Al cabo de 15 minutos se añadió DIPEA (0,044 mL, 0,253 mmoles), seguido de 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo [Activate Scientific] (23,4 mg, 0,084 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h, a continuación se concentró a *vacuo* y se formó el azeotropo con acetato de etilo. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc 0-90%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar una sustancia semisólida. Esta se suspendió en éter dietílico y se recogió un sólido de color amarillo mediante filtración. El sólido se disolvió en DCM (1 mL) y se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 min a continuación se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX-2 de 2 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M. La fracción alcalina se concentró para proporcionar un sólido ceroso. Éste se suspendió en éter dietílico y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 17%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,81 (m, 4H). LCMS (Método A): R_T = 0,71 min, m/z = 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



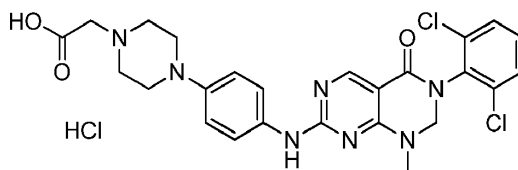
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (82 mg, 0,231 mmoles) se hizo reaccionar con (2-(4-aminofenoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (61,5 mg, 0,231 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 24%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,47 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,32 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,77 min, m/z = 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (50 mg, 0,141 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,14 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (34 mg, 47%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,92 (m, 8H). LCMS (Método A): R_T = 0,75 min, m/z = 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: hidrodoruro de ácido 2-(4-(4-((6-(2,6-Diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)acético



Etapa 1: 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo:

- 5 La 1-(4-nitrofenil)piperazina (3 g, 14,5 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y se añadió carbonato de cesio (6,43 g, 19,7 mmoles), seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (1,95 mL, 13,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. El componente orgánico se secó utilizando un cartucho separador de fases, a continuación se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 85%) que se utilizó tal como se obtuvo sin purificación adicional. LCMS (Método A): R_T = 0,90 min, m/z = 322 [M+H]⁺.

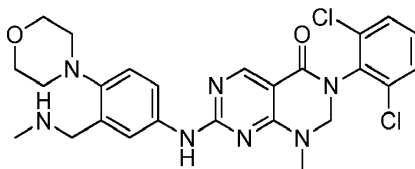
Etapa 2: 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo:

- 15 El 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,5 g, 4,67 mmoles) se disolvió en etanol (50 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,497 g, 0,467 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió formiato de amonio (2,94 g, 46,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 40°C. Se añadió una porción adicional de formiato de amonio (2,94 g, 46,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se recogió en bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ a continuación se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 50 g de Si; eluyendo con CH₂Cl₂:EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 88%) que se utilizó sin purificación adicional.

- 25 Etapa 3: Hidrocloruro de ácido 2-(4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)acético:

- La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (50 mg, 0,141 mmoles) se suspendió en tolueno (1 mL) y se añadió mCPBA (57,4 mg, 0,183 mmoles) en forma de una suspensión en tolueno (1 mL) a RT. La mezcla se agitó a RT durante 15 minutos. Se añadió DIPEA (0,074 mL, 0,422 mmoles), seguido de 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (41 mg, 0,141 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 h a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g de Si; eluyendo con EtOAc 0-90%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar un aceite de color amarillo. Éste se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido blanquecino, que se suspendió en 1 mL de HCl 4 M en dioxano y se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío, momento en el cual el la RMN indicó que la desprotección era completa. El residuo se disolvió en 2 mL HCl 2 M en agua y se calentó a 60°C durante 3 h, a continuación se concentró a vacío y se formó el azeotropo con tolueno (x 3). El cristal residual se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 32%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,40 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,12 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,74 min, m/z = 542 [M+H]⁺.

- 40 Ejemplo 5: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 45 Etapa 1: 2-Morfolino-5-nitrobenzaldehído:

- 50 A una solución de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (3,00 g, 16,2 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadieron DIPEA (4,24 mL, 24,3 mmoles) y morfolina (1,55 g, 17,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La reacción se enfrió a RT y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (bruto 3,2 g, 85%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A): R_T = 0,99 min, m/z = 237

[M+H]⁺.

Etapa 2: *N*-Metil-1-(2-morfolino-5-nitrofenil)metanamina:

5 A una suspensión de bicarbonato de sodio (0,356 g, 4,23 mmoles) en MeOH (6 mL) se le añadió 2-morfolino-5-nitrobenzaldehído (0,5 g, 2,12 mmoles) y metilamina (2 Men MeOH) (1,27 mL, 2,54 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C. Al cabo de 4 h, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió borohidruro de sodio (0,096 g, 2,54 mmoles). La reacción se agitó a RT durante 2 h. Se añadieron unas pocas gotas de agua y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo restante se repartió entre DCM y salmuera, se separó, se extrajo utilizando DCM adicional, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (bruto, 450 mg, 85%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A): R_T = 0,47 min, *m/z* = 221 [M+H-30 (CH₃NH)]⁺.

Etapa 3: Metil(2-morfolino-5-nitrobenzil)carbamato de terc-butilo:

15 A una solución de *N*-metil-1-(2-morfolino-5-nitrofenil)metanamina (450 mg, 1,79 mmoles) en THF (5 mL) se le añadieron trietilamina (0,50 mL, 3,58 mmoles) y Boc₂O (0,46 mL, 1,97 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo utilizando EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó utilizando agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (bruto, 622 mg, 99%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A): R_T = 1,39 min, *m/z* = 296 [M+H-56(^tBu)]⁺.

Etapa 4: 5-Amino-2-morfolinobencil(metil)carbamato de terc-butilo:

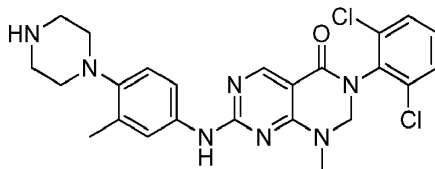
25 A una solución de metil(2-morfolino-5-nitrobenzil)carbamato de terc-butilo (640 mg, 1,82 mmoles) en etanol (4 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (194 mg, 0,182 mmoles) y formiato de amonio (230 mg, 3,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el producto filtrado se concentró a vacío. El residuo restante se repartió entre EtOAc y una solución (ac.) sat. de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se lavó utilizando salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (bruto, 580 mg, 99%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A): R_T = 0,83 min, *m/z* = 322 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-(2,6-Didorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

35 La 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (50 mg, 0,141 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-morfolinobencil(metil)carbamato de terc-butilo (45,2 mg, 0,141 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 8%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,82 (m, 4H), 2,31 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,85 min, *m/z* = 528 [M+H]⁺.

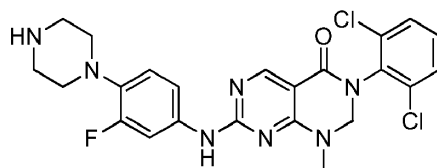
Ejemplo 6: 3-(2,6-Didorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

45



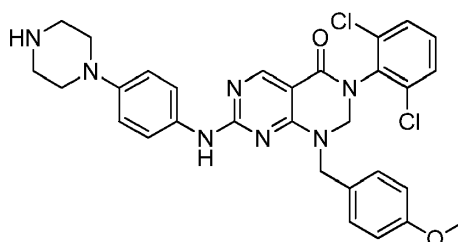
La 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (50 mg, 0,141 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 0,141 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg, 20%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,78 min, *m/z* = 499 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 7: 3-(2,6-Didorofenil)-7-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (50 mg, 0,141 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,141 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (22 mg, 31%). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,85 (m, 8H). LCMS (Método A): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 503$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



Etapa 1: Ácido 4-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico:

El 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3 g, 12,9 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de trietilamina (2 mL, 14,4 mmoles) y (4-metoxifenil)metanamina (1,85 mL, 14,2 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a continuación se vertió en una solución de hielo/ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido cítrico, a continuación salmuera, a continuación se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. Se formó el azeotropo del residuo con ciclohexano/DCM para proporcionar un jarabe que cristalizó para producir 5,20 g de un sólido de color blanco al reposar. Éste se disolvió en etanol (25 mL) y NaOH 2 M (25 mL) y la solución se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, a continuación se aciduló (HCl 2 M). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, a continuación se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,1 g, cuantitativo). RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,30 (s ancho, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (t, 2H), 6,90 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LCMS (Método A): $R_T = 1,05$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-(2,6-Diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

El ácido 4-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (4,1 g, 13,4 mmoles) se suspendió en clorobenceno (30 mL). Se añadió 2,6-dicloroanilina (2,18 g, 13,4 mmoles) seguido de tricloruro de fósforo (1,18 mL, 13,4 mmoles). La mezcla se agitó a 120°C durante 60 h. La reacción se sofocó con Na_2CO_3 y se añadió acetato de etilo. El sólido insoluble se recogió mediante filtración. Las aguas madre bifásicas se extrajeron con DCM (x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron hasta un jarabe que se solidificó al reposar durante la noche. Éste se combinó con el sólido recogido mediante filtración. La sustancia combinada se suspendió en éter dietílico y se sometió a sonicación, a continuación el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (3,19 g, 53%) en forma de un sólido de color blanquecino que se utilizó sin purificación adicional. RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,60 (d, 2H), 3,72 (s, 3H). LCMS (Método A): $R_T = 1,49$ min, $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

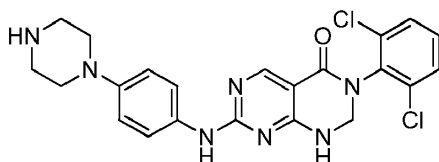
La *N*-(2,6-Diclorofenil)-4-((4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (760 mg, 1,69 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (20 mL) y se añadió carbonato de cesio (2,76 g, 8,46 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 10 min. Se añadió diyodometano (0,341 mL, 4,23 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h a 70°C. Se añadió una porción adicional de diyodometano (0,341 mL, 4,23 mmoles) y la mezcla se agitó 1 h adicional a 80°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a

cromatografía (Isolera 25 g; eluyendo con EtOAc al 0-80%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal adherente (125 mg, 16%) que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (Método A): $R_T = 1,48$ min, $m/z = 461$ $[M+H]^+$.

5 Etapa 4: 3-(2,6-Didorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

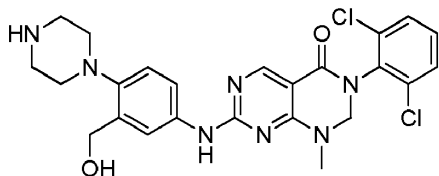
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (123 mg, 0,267 mmoles) se suspendió en tolueno (1 mL) y se añadió mCPBA (109 mg, 0,347 mmoles) en forma de una suspensión en tolueno (1 mL). La mezcla se agitó a RT durante 15 minutos, a continuación se añadió DIPEA (0,140 mL, 0,800 mmoles) seguido de 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (73,9 mg, 0,267 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h, a continuación se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-80%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y se agitó durante 1 h a RT, a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX-2 de 2 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con $NH_3/MeOH$ 2 M y el disolvente se concentró a vacío para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (43 mg, 27%). RMN H^1 (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,70 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,80 (m, 4H). LCMS (Método A): $R_T = 0,97$ min, $m/z = 590$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: 3-(2,6-Didorofenil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



25 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (35 mg, 0,059 mmoles) se disolvió en TFA (2 mL, 26,0 mmoles) en un tubo de microondas. El tubo se selló y se calentó a 150°C durante 20 min en el microondas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX-2 de 5 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con $NH_3/MeOH$ 2 M y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera KP-NH 11 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex; a continuación MeOH al 0-25%/EtOAc por encima de 25 vc) para proporcionar un sólido cristalino. Éste se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6 mg, 21%). RMN H^1 (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,52 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,46 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,83 (m, 4H). LCMS (Método A): $R_T = 0,62$ min, $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 10: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



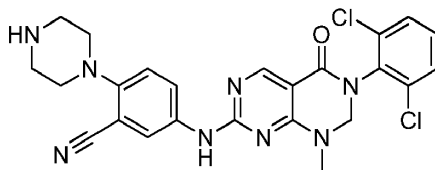
40 Etapa 1: 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

Se añadió cuidadosamente formiato de amonio (1,47 g, 23,2 mmoles) [Observación: exotermia] a una solución agitada de 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,57 g, 4,65 mmoles) [J. Med. Chem., 2011, 54(13), 4638-4658] y se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,247 g, 0,232 mmoles) en etanol (15 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL a RT en nitrógeno. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo restante se repartió entre una solución (ac.) sat. de bicarbonato de sodio (30 mL) y DCM (30 mL), se separó, y se extrajo utilizando DCM adicional (2 x 15 mL). La fase orgánica combinada se secó (Phase Separator) y los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 98%) en forma de una espuma de color pardo claro. LCMS (Método A): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 308$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

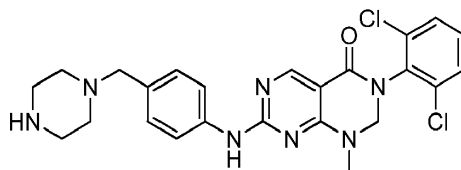
La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (58 mg, 0,163 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (55,2 mg, 0,180 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el producto del título (10 mg, 12%) en forma de un sólido de color beige. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,66 (d, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,70 (m, 4H). LCMS (Método B): R_T = 2,20 min, m/z = 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-ciano-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



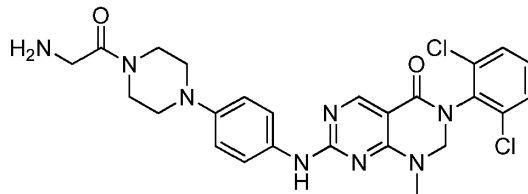
La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (75 mg, 0,211 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-cianofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70,2 mg, 0,232 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 14%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,05 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (m, 4H), 2,85 (m, 4H). LCMS (Método B): R_T = 3,35 min, m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (75 mg, 0,211 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminobencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (67,7 mg, 0,232 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 14%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,90 (m, 4H), 2,44 (m, 4H). LCMS (Método B): R_T = 3,38 min, m/z = 498 $[M+H]^+$.

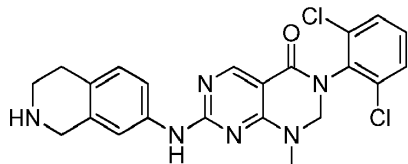
Ejemplo 13: 7-((4-(2-Aminoacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (85 mg, 0,175 mmoles) se suspendió en THF (1 mL) y piridina (0,1 mL, 1,24 mmoles). Se añadió N-Boc-glicina (32,3 mg, 0,184 mmoles), seguido de HATU (73,4 mg, 0,193 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-15%/EtOAc) para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y se agitó a RT durante 30 min, a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió a un cartucho SCX-2 de 5 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con $NH_3/MeOH$ 2 M y el disolvente se concentró a vacío para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se trituró con acetato de etilo

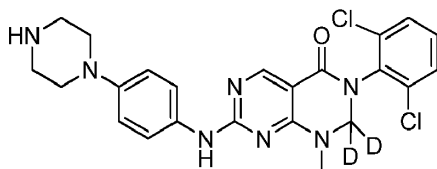
y el sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (54 mg, 57%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,62 (m, 3H), 3,10 (m, 8H), varios picos ocultos por la señal ancha del agua. LCMS (Método A): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 541$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 14: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona



10 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,225 mmoles) se hizo reaccionar con 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (61,5 mg, 0,248 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 8%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (m, 2H). LCMS (Método A): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 15: 3-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona



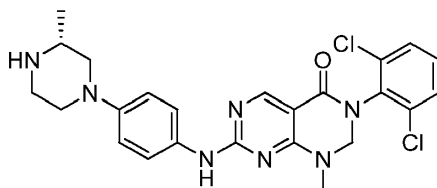
20 Etapa 1: 3-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona:

25 La *N*-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (500 mg, 1,46 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió carbonato de cesio (1,90 g, 5,83 mmoles). Se añadió dibromometano- d_2 (0,307 mL, 4,37 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua a continuación se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc 0-90%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar 3-(2,6-diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona en forma de un sólido cristalino de color blanco (85 mg, 16%). Éste se utilizó directamente sin purificación adicional.

30 Etapa 2: 3-(2,6-Diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona:

35 La 3-(2,6-diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,224 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (68,3 mg, 0,246 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (51 mg, 47%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 4H). LCMS (Método A): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 486$ $[M+H]^+$.

40 Ejemplo 16: (*R*)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5- d]pirimidin-4(1H)-ona



45

Etapa 1: (R)- 2-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

Una mezcla de (R)- 2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,42 g, 7,09 mmoles), 1-fluoro-4-nitrobenceno (1 g, 7,09 mmoles) y carbonato de potasio (1,47 g, 10,6 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (120 mL) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3 X 40 mL), a continuación se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 81%). LCMS (Método A): $R_T = 1,45$ min, $m/z = 322$ $[M+H]^+$.

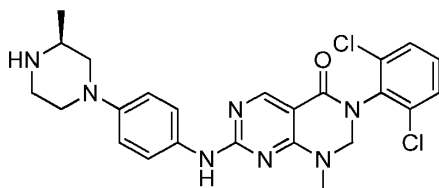
Etapa 2: (R)- 4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

Una mezcla de (R)- 2-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,9 g, 5,91 mmoles) y paladio sobre carbono (0,4 g, 0,376 mmoles) en EtOH (50 mL) se calentó a 50°C. Se añadió formiato de amonio (2,2 g, 34,9 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante 2h, a continuación se enfrió y se filtró a través de Celite®. El producto filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (80 mL) y una solución de bicarbonato de sodio (70 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 98%). LCMS (Método A): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 236$ $[M-56]^+$.

Etapa 3: (R)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (107 mg, 0,301 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (88 mg, 0,301 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (50 mg, 33%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,71 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 1,02 (d, 3H), one peak appears a be masked by solvent. LCMS (Método A): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 498$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17: (S)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



Etapa 1: (S)- 2-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

Una mezcla de (S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,42 g, 7,09 mmoles), 1-fluoro-4-nitrobenceno (1 g, 7,09 mmoles) y carbonato de potasio (1,47 g, 10,6 mmoles) en DMF (6 mL) se calentó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1,83 g, 80%). LCMS (Método A): $R_T = 1,45$ min, $m/z = 266$ $[M+H-tBu]^+$.

Etapa 2: (S)- 4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

Una mezcla de (S)-2-metil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,82 g, 5,66 mmoles) y paladio sobre carbono (0,301 g, 0,283 mmoles) en etanol (30 mL) se calentó a 50°C. Se añadió en porciones formiato de amonio (1,43 g, 22,7 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h, a continuación se enfrió. La mezcla se filtró a través de Celite® y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,46 g, 88%). LCMS (Método A): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 236$ $[M+H-tBu]^+$.

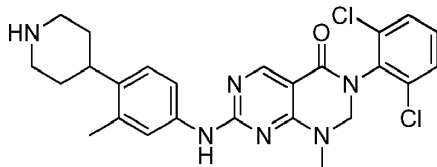
Etapa 3: (S)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (107 mg, 0,301 mmoles) se hizo reaccionar con (S)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (88 mg, 0,301 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg, 21%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 1,02 (d, 3H), un pico

parece estar enmascarado por el disolvente. LCMS (Método A): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 498$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

5

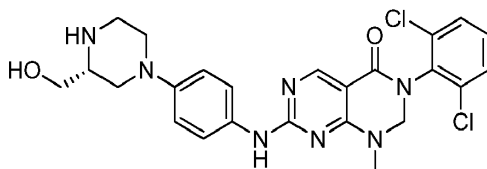


La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (80 mg, 0,225 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 0,270 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg, 13%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,57 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). LCMS (Método A): $R_T = 0,82$ min, $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 19: (*R*)-3-(2,6-Diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

15



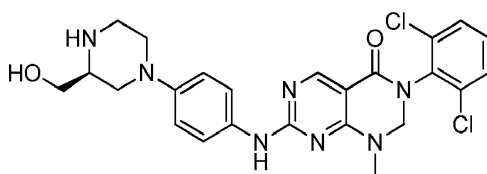
20

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (70 mg, 0,197 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-aminofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo [preparado a partir de (*R*)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno de una manera similar al Ejemplo 17, Etapas 1 y 2] (60 mg, 0,195 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (23 mg, 20%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,78 (t, 1H), 2,60 (t, 1H), 1,27 (m, 1H). LCMS (Método A): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 20: (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

30

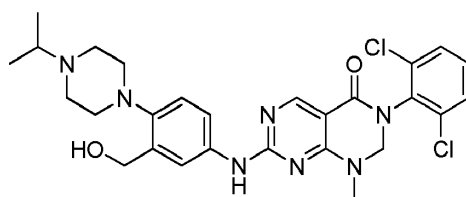


35

La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (80 mg, 0,225 mmoles) se hizo reaccionar con (*S*)-4-(4-aminofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo [preparado a partir de (*S*)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-fluoro-4-nitrobenzoceno de una manera similar al Ejemplo 17, Etapas 1 y 2] (83 mg, 0,270 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 16%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,78 (t, 1H), 2,60 (t, 1H), 1,27 (m, 1H). LCMS (Método A): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 21: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



Etapa 1: 2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído:

5 Una mezcla de 2-cloro-5-nitrobenzaldehído (2 g, 10,8 mmoles), 1-isopropilpiperazina (2,07 g, 16,2 mmoles) y carbonato de potasio (2,68 g, 19,4 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, a continuación se lavó sobre el filtro con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 96%). LCMS (Método A): $R_T = 0,49$ min, $m/z = 278$ $[M+H]^+$.

10

Etapa 2: (2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol:

Una solución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (2,8 g, 10,1 mmoles) en THF (25 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (0,382 g, 10,1 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera KP-Sil 50 g, eluyendo con 0-100% acetato de etilo/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 53%). LCMS (Método A): $R_T = 0,50$ min, $m/z = 280$ $[M+H]^+$.

15

Etapa 3: (5-Amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)metanol:

Se añadió paladio sobre carbono (0,419 g, 0,39 mmoles) a una solución de (2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol (1,1 g, 3,94 mmoles) en etanol (35 mL). La solución resultante se calentó a 50°C. Se añadió formiato de amonio (0,745 g, 11,8 mmoles) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla se enfrió a RT y se filtró a través de Celite®. El producto filtrado se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM y una solución de bicarbonato de sodio (ac.). La fase orgánica se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 66%). LCMS (Método A): $R_T = 0,13$ min, $m/z = 250$ $[M+H]^+$.

25

Etapa 4: 3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

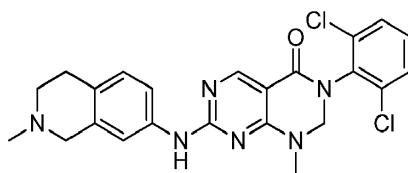
30

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (80 mg, 0,225 mmoles) se hizo reaccionar con (5-amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)metanol (67,4 mg, 0,270 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 mg, 8%). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 1,03 (d, 6H). LCMS (Método A): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 556$ $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 22: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

40

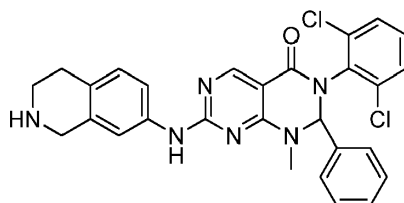


La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (51 mg, 0,112 mmoles) [Ejemplo 14] se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se añadió formalina (0,017 mL, 0,224 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 15 min, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (28,5 mg, 0,134 mmoles) y se dejó que la mezcla regresara a RT agitando a lo largo de 1 h. Se añadieron porciones adicionales de formalina (0,1 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (28,5 mg, 0,134 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. Se añadió 1,4-dioxano junto con porciones adicionales de formalina (0,1 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (28,5 mg, 0,134 mmoles). Al cabo de una hora más, se añadieron porciones adicionales de formalina (0,1 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (28,5 mg, 0,134 mmoles). Al cabo de otra hora de

50

agitación, la reacción se sofocó mediante la adición de HCl 1 N (1 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla se añadió a un cartucho SCX-2 de 5 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M y las fracciones alcalinas se concentraron a vacío para producir un cristal de color amarillo. Éste se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 38%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,75 min, *m/z* = 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-2-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



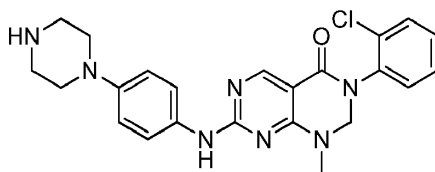
Etapa 1: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2-fenil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La *N*-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (200 mg, 0,58 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió benzaldehído (0,25 mL, 2,47 mmoles), seguido de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (25 mg, 0,15 mmoles). El tubo se selló y la mezcla se sometió a calentamiento con microondas a 220°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío y se sometió a cromatografía (Isolera cartucho de Si de 10 g, eluyendo con EtOAc 0-60%/c-hex), a continuación se sometió a cromatografía de nuevo (cartucho de KP-NH de 11 g, eluyendo con DCM al 0-70%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (59 mg, 23%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 5,85 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). LCMS (Método A): R_T = 1,50 min, *m/z* = 431 [M+H]⁺.

Etapa 2: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-2-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La (rac)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2-fenil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (57 mg, 0,132 mmoles) se disolvió en tolueno (2 mL) y se añadió mCPBA (49,8 mg, 0,159 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 20 min, a continuación se añadió DIPEA (0,069 mL, 0,396 mmoles), seguido de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (32,8 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 64 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera GraceResolv de 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-70%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar un cristal de color pardo. Éste se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y se agitó durante 30 min, a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX-2 de 2 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un cristal. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera KP-NH 11 g, eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación 0-10% MeOH/EtOAc) a continuación se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 16%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,15 (m, 6H), 5,83 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (m, 2H). LCMS (Método A): R_T = 0,90 min, *m/z* = 531 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: 3-(2-Clorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



Etapa 1: *N*-(2-Clorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

El ácido 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (400 mg, 2,01 mmoles) se suspendió en clorobenceno (10 mL) y se añadió tridróxido de fósforo (0,184 mL, 2,11 mmoles), seguido de 2-cloroanilina (282 mg, 2,21 mmoles). La mezcla se agitó a 120°C durante 64 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se recogió en Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para producir un sólido blanquecino. Éste se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título

en forma de un sólido de color blanco (460 mg, 74%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,10 (d, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS (Método A): $R_T = 0,58/0,65$ min (pico dividido), $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

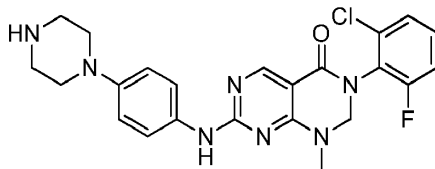
5 Etapa 2: 3-(2-Clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La *N*-(2-Clorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (250 mg, 0,810 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió carbonato de cesio (1055 mg, 3,24 mmoles) seguido de dibromometano (0,170 mL, 2,429 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadieron 0,06 mL de dibromometano adicionales y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. Se añadieron 0,12 mL de dibromometano adicionales y la mezcla se calentó a 125°C en el microondas durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía (Isolera 25 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex por encima de 20 vc) para proporcionar un material semisólido que se utilizó sin purificación adicional (92 mg, 35%).

15 Etapa 3: 3-(2-Clorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La 3-(2-Clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (90 mg, 0,281 mmoles) se disolvió en tolueno (4 mL) y se añadió mCPBA (106 mg, 0,337 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se añadió 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 0,281 mmoles), seguido de DIPEA (0,064 mL, 0,365 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío a continuación se sometió a cromatografía (Isolera GraceResolv de 10 g, eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex por encima de 20 vc) y el compuesto que contenía las fracciones se concentró a vacío para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se disolvió en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) y se agitó durante 1 h a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX-2 de 2 g. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH_3/MeOH 2 M y el disolvente se concentró a vacío para proporcionar un cristal de color amarillo. Éste se sometió a cromatografía (Isolera 11 g KP-NH, eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-15%/EtOAc por encima de 20 vc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (11 mg, 8%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,90 (m ancho, 2H), 3,15 (m, 7H), 3,06 (m, 4H). LCMS (Método A): $R_T = 0,65$ min, $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 25: 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



35 Etapa 1: *N*-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

Preparada a partir de ácido 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico y 2-cloro-6-fluoroanilina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,16 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (d ancho, 1H), 7,41 (m, 3H), 2,95 (d, 3H), SMe señal presumiblemente oscurecida por el disolvente. LCMS (Método A): $R_T = 1,17$ min, $m/z = 327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

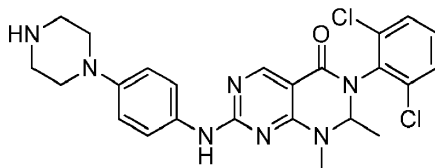
45 Preparada a partir de *N*-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2. Obtenida en forma bruta y utilizada tal cual. LCMS (Método A): $R_T = 1,19$ min, $m/z = 339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Etapa 3: 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

Preparada a partir de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 5,07 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,91 (m, 4H). LCMS (Método A): $R_T = 0,68$ min, $m/z = 468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26: 3-(2,6-Diclorofenil)-1,2-dimetil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-

ona



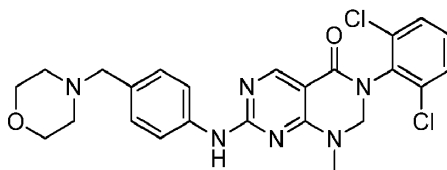
5 Etapa 1: 3-(2,6-Diclorofenil)-1,2-dimetil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La *N*-(2,6-diclorofenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (200 mg) se suspendió en acetaldehído (1,5 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 7 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g Si, eluyendo con EtOAc al 0-60%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo (65 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (s, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 4,97 (q, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,56 (d, 3H). LCMS (Método A): R_T = 1,30 min, *m/z* = 369 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: 3-(2,6-Diclorofenil)-1,2-dimetil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

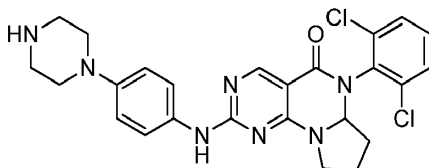
Preparada a partir de 3-(2,6-diclorofenil)-1,2-dimetil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 1,43 (d, 3H). LCMS (Método A): R_T = 0,75 min, *m/z* = 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



25 La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (60 mg, 0,17 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(morfolinometil)anilina (36 mg, 0,19 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 44%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,35 (m, 4H). LCMS (Método A): R_T = 0,78 min, *m/z* = 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: 6-(2,6-Diclorofenil)-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-6a,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-5(6*H*)-ona



35 Etapa 1: 2-Cloro-1-(2,6-diclorofenil)-4-((4-hidroxibutil)amino)pirimidin-5-carboxamida:

A una solución de 2,4-dicloro-*N*-(2,6-diclorofenil)pirimidin-5-carboxamida (350 mg, 1,04 mmoles) (Preparada como se describe en el documento US 2005/0209221) y DIPEA (0,200 mL, 1,14 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió 4-aminobutan-1-ol (0,096 mL, 1,04 mmoles) en THF (1 mL). La reacción se agitó a continuación a RT durante 30 min, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. Las capas se separaron a continuación utilizando un separador de fases y la capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 1,03 mmoles, 99%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): R_T = 1,08 min, *m/z* = 389 [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-(4-((5-((2,6-diclorofenil)carbamoil)-4-((4-hidroxibutil)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato

de *terc-butilo*:

Una solución de 2-cloro-*N*-(2,6-diclorofenil)-4-((4-hidroxibutil)amino)pirimidin-5-carboxamida (401 mg, 1,03 mmoles), 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (400 mg, 1,44 mmoles) y DIPEA (0,36 mL, 2,06 mmoles) en DMF anhidra (7 mL) se agitó a 90°C durante 60 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo a continuación una vez más con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua 4 veces, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, acetato de etilo al 30-70% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 74%) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (Método A): R_T = 1,17 min, *m/z* = 630 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(4-((5-((2,6-diclorofenil)carbamoil)-4-((4-oxobutil)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

En una solución de 4-(4-((5-((2,6-diclorofenil)carbamoil)-4-((4-oxobutil)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (480 mg, 0,761 mmoles) en THF (10 mL) se cargó 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona [periyodinano de Dess-Martin] (517 mg, 1,218 mmoles). La mezcla heterogénea se agitó a continuación a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, se diluyó con acetato de etilo y se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, acetato de etilo al 30-65% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 23%) en forma de una goma de color pardo. LCMS (Método A): R_T = 1,27 min, *m/z* = 628 [M+H]⁺.

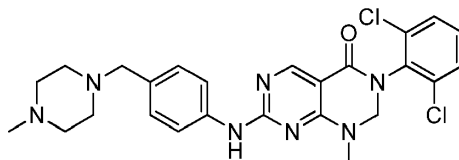
Etapa 4: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6,6a,7,8,9-hexahidropirimido[5,4-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

El 4-(4-((5-((2,6-diclorofenil)carbamoil)-4-((4-oxobutil)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (55 mg, 0,088 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,7 mg, 8,75 μmoles) en tolueno (1 mL) se calentó a 150°C durante 30 min en el microondas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, acetato de etilo al 20-60% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 66%) LCMS (Método A): R_T = 1,46 min, *m/z* = 610 [M+H]⁺.

Etapa 5: 6-(2,6-Diclorofenil)-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-6a,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-5(6*H*)-ona:

A una solución de 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-5-oxo-5,6,6a,7,8,9-hexahidropirimido[5,4-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (70 mg, 0,115 mmoles) en DCM se le añadió TFA (8,8 μl, 0,115 mmoles) a RT, la reacción se agitó a continuación a RT durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo para formar un sólido de color pardo. El sólido se recogió y se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho Biotage SCX-2, el cartucho se lavó con MeOH y el producto se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío y el producto se secó (Genevac EZ-2) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 44%) en forma de un sólido de color pardo. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 4H), 7,49 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,77-3,64 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 4H), 2,95-2,93 (m, 4H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H). LCMS (Método A): R_T = 0,79 min, *m/z* = 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

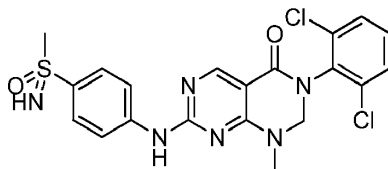


La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (120 mg, 0,241 mmoles) se calentó a reflujo en una mezcla de ácido fórmico (2 mL) y formaldehído (37% en peso en agua, 2,5 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, se diluyó con agua y se cargó en un cartucho SCX-2. La columna se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M y el disolvente se concentró a vacío. El residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 20%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,33 (s ancho, 8H),

2,14 (m, 3H). LCMS (Método A): $R_T = 0,74$ min, $m/z = 512$ (débil) $[M+H]^+$.

Ejemplo 30: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5



Etapla 1: 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(metiltio)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

10 Preparada a partir de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3. Obtenida en forma bruta y utilizada tal cual. LCMS (Método A): $R_T = 1,34$ min, $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

Etapla 2: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

15 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(metiltio)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (148 mg, 0,332 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió cloruro de hierro(III) (1,6 mg, 0,001 mmoles), seguido de ácido peryódico (79 mg, 0,348 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se concentró a vacío. El residuo se recogió en tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con DCM (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (150 mg) que se utilizó en forma bruta tal como se obtuvo. LCMS (Método A): $R_T = 0,91$ min, $m/z = 462$ $[M+H]^+$.

20

Etapla 3: (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

25

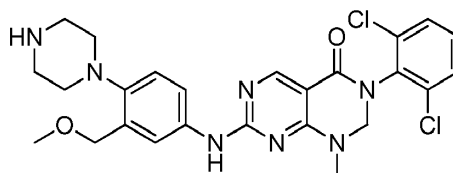
La (rac)-3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,216 mmoles) se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió dímero de acetato de rodio(II) (5,0 mg, 1,13 μ moles), seguido de óxido de magnesio (52 mg, 1,30 mmoles) y 2,2,2-trifluoroacetamida (74 mg, 0,65 mmoles). A continuación se añadió diacetato de yodobenceno (157 mg, 0,49 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h. Se añadió una porción adicional de dímero de acetato de rodio(II) (5,0 mg, 1,13 μ moles) seguido de 2,2,2-trifluoroacetamida (37 mg, 0,32 mmoles) y diacetato de yodobenceno (78 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a 40°C durante 16 h adicionales, a continuación se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-20%/EtOAc) para proporcionar un sólido de color blanco. Éste se disolvió en metanol (2 mL) y se añadió carbonato de potasio (30 mg, 0,217 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Isolera GraceResolv de 12 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-25%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (5,3 mg, 5%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (s, 3H). LCMS (Método A): $R_T = 0,91$ min, $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

30

35

40

Ejemplo 31: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



45

Etapla 1: 4-(2-fomil-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (3 g, 17,74 mmoles), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,30 g, 17,74 mmoles) y carbonato de potasio (3,68 g, 26,6 mmoles) en DMF anhidra (15 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto

50

del título en forma de un sólido de color amarillo (5,89 g, 99%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,11 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,26 (t, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C) $R_T = 1,60$ min, $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

5 Etapa 2: 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de 4-(2-fomil-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,89 g, 17,56 mmoles) en THF anhidro (32,5 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (0,664 g, 17,56 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos, a continuación se sofocó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,42 g, 91%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,80 (d, 2H), 3,61 (t, 4H), 3,05 (t, 1H), 2,99 (t, 4H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,48$ min, $m/z = 338$ $[M+H]^+$.

15 Etapa 3: *terc*-butilo 4-(2-(metoximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de:

Una solución de *terc*-butilo 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de (2,00 g, 5,93 mmoles) en THF anhidro (19,7 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,26 g, 6,52 mmoles). Después de agitar a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,45 mL, 7,11 mmoles). La mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. Se añadió nuevamente yoduro de metilo (0,13 mL, 2,08 mmoles) y la mezcla se agitó durante 60 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se sometieron a cromatografía (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,48 g, 71%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,00 (t, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C) $R_T = 1,79$ min, $m/z = 352$ $[M+H]^+$.

30 Etapa 4: 4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de 4-(2-(metoximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,48 g, 4,21 mmoles) en metanol (100 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,33 g, 98%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,91 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,47-3,61 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 2,77 (t, 4H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,94$ min, $m/z = 322$ $[M+H]^+$.

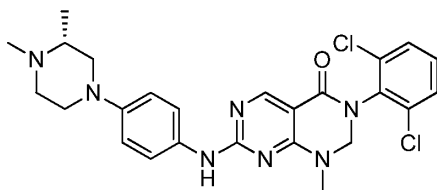
40 Etapa 5: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(metoximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de mCPBA, pureza de 50% (291 mg, 0,844 mmoles) en diclorometano (1,50 mL) se hizo pasar a través de un separador de fases y se lavó a fondo con diclorometano adicional (0,750 mL). Esta solución se añadió a una suspensión en agitación de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (250 mg, 0,704 mmoles) en tolueno anhidro (7,5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió base de Hunig (0,369 mL, 2,111 mmoles) seguido de 4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0,669 mmoles) y la mezcla se calentó a 75°C durante 40 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 5-65% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 81%). LCMS (Método C): $R_T = 1,81$ min, $m/z = 628$ $[M+H]^+$.

50 Etapa 6: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

A una solución en agitación de 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(metoximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en diclorometano anhidro (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL, 19,5 mmoles) y la solución se agitó durante 2 h. Un cartucho de sílice SCX-2 (10 g) se pretrató con metanol al 20% v/v en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se añadió a la columna SCX-2 utilizando diclorometano (3 x 2 mL) para enjuagar el matraz. Al cabo de 5 min. la columna se enjuagó con metanol al 20% v/v en diclorometano (100 mL) seguido de (amoníaco en metanol 7M) 20% v/v en diclorometano (50 mL). La fracción que contenía amoníaco se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y agua (12 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 86%). RMN H^1 (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ 8,55 (s, 1H), 7,84-8,01 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 4H), 2,90 (t, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 32: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilo piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



5

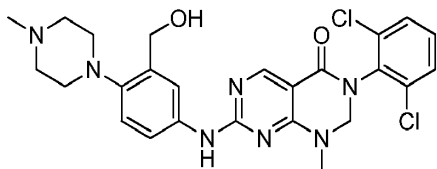
Etapla 1: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

10 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (150 mg, 0,42 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,422 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 41%) que se utilizó sin purificación adicional.

15 Etapla 2: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

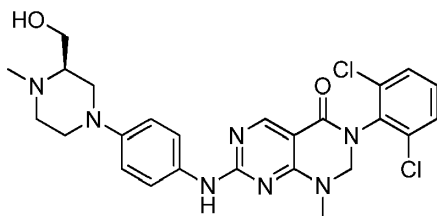
20 La (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (60 mg, 0,12 mmoles) se hizo reaccionar con formaldehído (0,018 mL, 0,24 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 91%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,05 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,72 min, m/z = 512 $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 33: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



30 La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (60 mg, 0,117 mmoles) se hizo reaccionar con formaldehído (0,018 mL) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 96%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 2,4 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,69 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 34: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

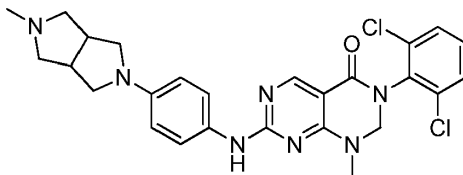


40 La (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (60 mg, 0,117 mmoles) se hizo reaccionar con formaldehído (0,017 mL) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 97%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (m, 1H). LCMS (Método C): R_T =

0,69 min, $m/z = 528 [M+H]^+$.

Ejemplo 35: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5



Etapa 1: 5-(4-nitrofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo:

10 Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,662 g, 11,78 mmoles), hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 11,78 mmoles) y carbonato de potasio (2,441 g, 17,66 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió DMF adicional (5 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,21 g, 82%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (dt, 2H), 6,47 (dt, 2H), 3,59-3,74 (m, 4H), 3,21-3,43 (m, 4H), 2,98-3,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,66$ min, $m/z = 334 [M+H]^+$.

15

Etapa 2: 5-(4-aminofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo:

20

Una solución de 5-(4-nitrofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,3 g, 6,90 mmoles) en metanol (500 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1,5 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,35 g, 65%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 3,63 (dd, 2H), 2,87-3,55 (m, 10H), 1,45 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 304 [M+H]^+$.

25

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

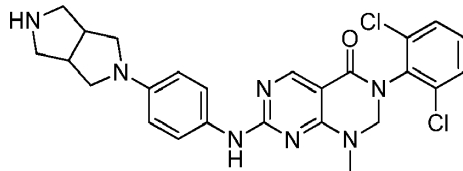
30

Una solución de 5-(4-aminofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,098 mmoles), formaldehído (37% en agua, 0,015 mL, 0,196 mmoles, 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,062 g, 0,294 mmoles, 3 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se cargó a continuación en una columna SCX-2. La columna se eluyó con DCM/MeOH (20/80, 20 mL) a continuación con una solución 7 N de amoníaco en metanol. La fracción de amoníaco se concentró a vacío. El residuo se diluyó con metanol y agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 49%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,66 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,34 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,37 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 524 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 36: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

40



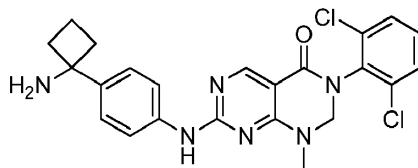
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,422 mmoles) se hizo reaccionar con 5-(4-aminofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (128 mg, 0,422 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 56%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56-7,45 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,66 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 510 [M+H]^+$.

45

Ejemplo 37: 7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-

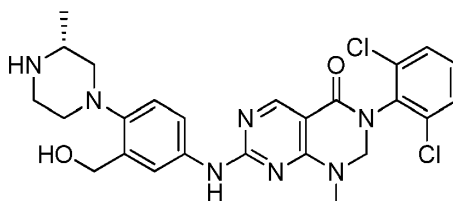
50

ona



5 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (150 mg, 0,422 mmoles) se hizo reaccionar con (1-(4-aminofenil)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (111 mg, 0,422 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 83%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). LCMS (Método A): R_T = 0,81 min, m/z = 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 38: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



15 Etapa 1: (*R*)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (2,53 g, 14,98 mmoles), (*R*)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 14,98 mmoles) y carbonato de potasio (3,11 g, 22,47 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con 50:50 agua:salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,72 g, 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,15 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,41 (s ancho, 1H), 3,97 (dt, 1H), 3,20-3,53 (m, 4H), 3,08 (td, 1H), 1,48 (d, 9H), 1,31 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,68 min, m/z = 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (*R*)-4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de (*R*)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,72 g, 13,51 mmoles) en THF anhidro (25,02 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (0,511 g, 13,51 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos a continuación se sofocó con agua (50 mL) y se extrajo con didorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,39 g, 92%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,34 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,81 (s ancho, 2H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,27 (td, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 3,05 (dt, 1H), 2,88-3,01 (m, 2H), 2,80 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,56 min, m/z = 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: (*R*)-4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

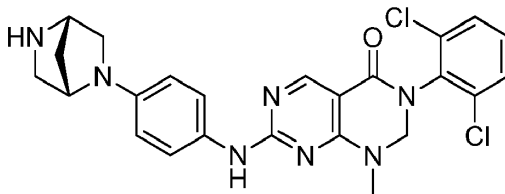
40 Una solución de (*R*)-4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 6,83 mmoles) en metanol (100 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,05 g, 93%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,96 (s ancho, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,26-4,39 (m, 1H), 3,94 (d ancho, 1H), 3,62 (s ancho, 2H), 3,21 (td, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, m/z = 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

50 La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,338

mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (57,5 mg, 76 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,55 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,54-7,61 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,94-3,06 (m, 5H), 2,77 (td, 1H), 2,46 (t, 1H), 1,13 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,71 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 39: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



10 Etapa 1: 5-(4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

A una suspensión en agitación de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,294 g, 9,17 mmoles) y carbonato de potasio (5,07 g, 36,7 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se le añadió 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 10,09 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 40 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (2,11 g, 72,0 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,53-4,71 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,23-3,51 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,44 (d, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,57 min, m/z = 320 $[M+H]^+$.

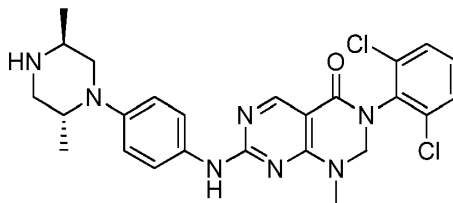
Etapa 2: 5-(4-aminofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de 5-(4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 g, 3,76 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) se pasó dos veces a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 20°C, modo Lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (1,03 g, 95 %). LCMS (Método C): R_T = 0,68 min, m/z = 290 $[M+H]^+$.

30 Etapa 3: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con (1S,4S)-5-(4-aminofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,338 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (84,0 mg, 100 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,50 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,49 (s ancho, 2H), 7,43 (dd, 1H), 6,64 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 2,97 (dd, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,82 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,72 min, m/z = 496 $[M+H]^+$.

40 Ejemplo 40: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



45 Etapa 1: (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una suspensión en agitación de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,60 g, 4,24 mmoles) y carbonato de potasio (2,34 g, 16,97 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se le añadió (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,67 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 120 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (1:1, 50 mL) y acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3

x 25 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 12,5 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de Acetato de Etilo al 0-50% en Ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,03 g, 72,4 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,24-4,58 (m, 1H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,73-3,93 (m, 1H), 3,31-3,49 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 1,18 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,80$ min, $m/z = 336 [M+H]^+$.

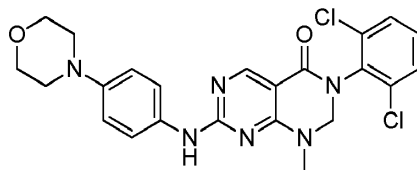
Etapa 2: (2S,5R)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (2S,5R)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,03 g, 3,07 mmoles) en metanol (100 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (900 mg, 96 %). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,62 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,21-4,29 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (d, 3H), 0,78 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,82$ min, $m/z = 306 [M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona:

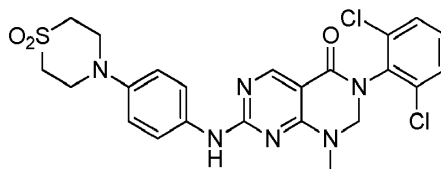
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,563 mmoles) se hizo reaccionar con (2S,5R)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (163 mg, 0,535 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 92 %). RMN H^1 (300 MHz, $MeOH-d_4$): δ 8,56 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,92-3,11 (m, 4H), 2,64 (dd, 1H), 2,50 (t, 1H), 1,09 (d, 3H), 0,90 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,79$ min, $m/z = 512 [M+H]^+$.

Ejemplo 41: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona



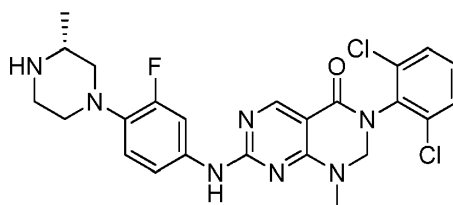
La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con 4-morfolinoanilina (60 mg, 0,338 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (67 mg, 41%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, 4H), 7,50 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 1,17$ min, $m/z = 485 [M+H]^+$.

Ejemplo 42: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (76 mg, 0,338 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (91 mg, 53 %). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,78 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,7-7,6 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 3,03 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,09$ min, $m/z = 533 [M+H]^+$.

Ejemplo 43: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (R)- 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

- 5 A una suspensión en agitación de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,444 g, 9,08 mmoles) y carbonato de potasio (5,02 g, 36,3 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se le añadió (R)- 2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 9,99 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gradiente de acetato de etilo al 0-30% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (2,56 g, 83 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,28 (td, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,93 (td, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,31 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,87$ min, $m/z = 284$ [M-buteno] $^+$.

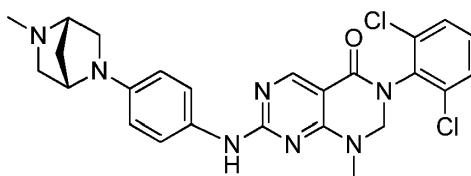
- 15 Etapa 2: (R)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de (R)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,83 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (1,17 g, 99 %). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,74 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 4,07-4,20 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,08 (td, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,32$ min, $m/z = 310$ [M+H] $^+$.

- 25 Etapa 3: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metilitio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (250mg, 0,704 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (207 mg, 0,669 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (227 mg, 88 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,56 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,28 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,98-3,11 (m, 3H), 2,75 (td, 1H), 2,42 (t, 1H), 1,14 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,83$ min, $m/z = 516$ [M+H] $^+$.

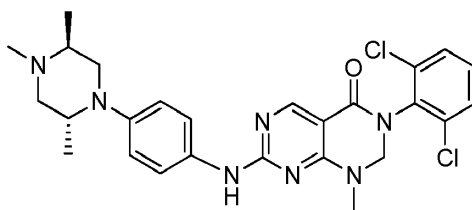
- 35 Ejemplo 44: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona



- 40 Etapa 1: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona:

La 7-((4-(2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (25mg, 0,050 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (25,0 mg, 97%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,50 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 6,64 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,77-2,88 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,97 (q_{AB}, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 510$ [M+H] $^+$.

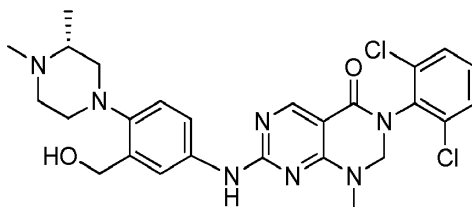
- 50 Ejemplo 45: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona



5 Etapa 1: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (26 mg, 0,051 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (26,5 mg, 99 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,56 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (dd, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,92 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,84 min, m/z = 526 $[M+H]^+$.

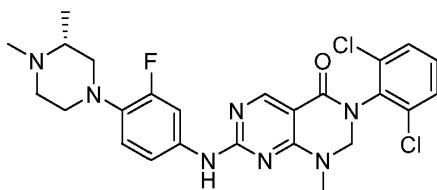
15 Ejemplo 46: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



20 Etapa 1: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

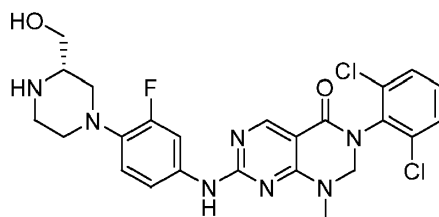
La (R)-3-(2,6-Diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (26 mg, 0,051 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (25,3 mg, 99%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,88-3,02 (m, 4H), 2,61 (dd, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,15 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,73 min, m/z = 542 $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 47: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 La (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (23 mg, 0,045 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 85%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,91 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,07-3,20 (m, 5H), 2,73-2,82 (m, 2H), 2,42 (t, 1H), 2,29 (td, 1H), 2,14-2,24 (m, 4H), 1,01 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,87 min, m/z = 530 $[M+H]^+$.

40 Ejemplo 48: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (S)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 A una suspensión agitada de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (0,464 mL, 4,20 mmoles) y carbonato de potasio (2,324 g, 16,81 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se le añadió (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,62 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 horas. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de Acetato de Etilo al 20-100% en Ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,14 g, 76 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (ddd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,30 (t, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,97 (td, 1H), 1,97 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,48$ min, $m/z = 356$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etapa 2: (S)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de (S)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 3,21 mmoles) en metanol (100 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2] en forma de dos porciones. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (1,04 g, 100 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,77 (t, 1H), 6,27-6,36 (m, 2H), 5,01 (s ancho, 2H), 4,72 (t, 1H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,67-3,93 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,92-3,09 (m, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,89$ min, $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Etapa 3: (S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con (S)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,338 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 51%).

30

Etapa 4: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

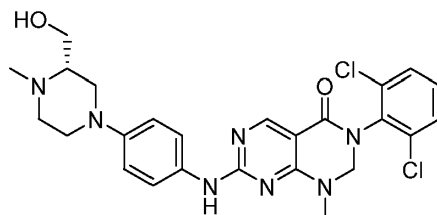
35

El (S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 0,171 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (41 mg, 45%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,91 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,42-7,52 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,07-3,16 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,61 (td, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,18 (s ancho, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,79$ min, $m/z = 532$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 49: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

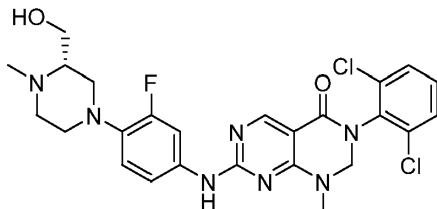
45



La (S)-3-(2,6-Diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-

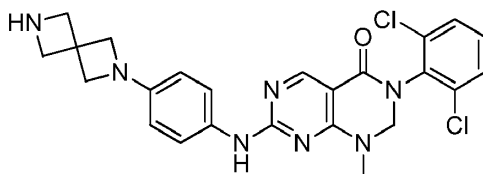
d]pirimidin-4(1H)-ona (27 mg, 0,052 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (27 mg, 97%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,69 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57-7,67 (m ancho, 4H), 7,48 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,56 (t, 1H), 3,66 (ddd, 1H), 3,59 (d ancho, 1H), 3,44 (d ancho, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,79 (dt, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 4H), 2,07-2,16 (m, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 528$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 50: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (19 mg, 0,036 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 77%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,91 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (dd, 2H), 6,98 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,53 (t, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,07-3,17 (m, 4H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,81$ min, $m/z = 546$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51: 7-((4-(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 6-(4-nitrofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (356 mg, 2,52 mmoles), 2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,52 mmoles) y carbonato de potasio (523 mg, 3,78 mmoles) en DMF anhidra (3 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secoó mediante succión y se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 25 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 50%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (dt, 2H), 6,31 (dt, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,13 (s, 4H), 1,45 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,64$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 6-(4-aminofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 6-(4-nitrofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,253 mmoles) en metanol (100 mL) [NB: Escasa solubilidad, así que requirió alta dilución] se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (315 mg, 87%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,63 (dt, 2H), 6,35 (dt, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,87 (s, 4H), 3,34 (s ancho, 2H), 1,44 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 290$ $[M+H]^+$.

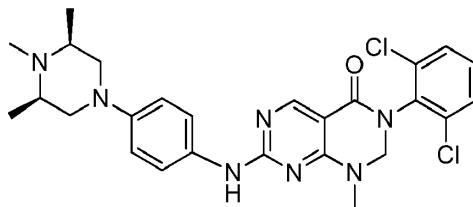
Etapa 3: 7-((4-(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,338 mmoles) se hizo reaccionar con 6-(4-aminofenil)-2,6-diazaspiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (98 mg, 0,338 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (71,6 mg, 81%). RMN H^1 : (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ 8,51 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 6,53 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,94 (s, 4H),

3,82 (s, 4H), 3,15 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,68$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 52: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

5

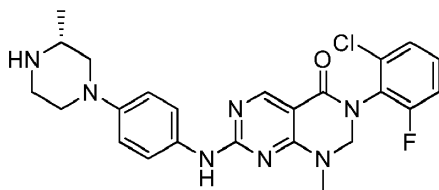


La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (57 mg, 0,111 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (33,6 mg, 57,4 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,53 (s, 1H), 7,53-7,65 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,42-2,57 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 1,22 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,79$ min, $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 53: (R)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

15

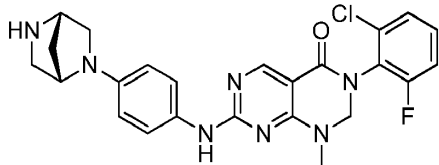


3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (100 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0,295 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 33%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,01 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,62$ min, $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

20

25

Ejemplo 54: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

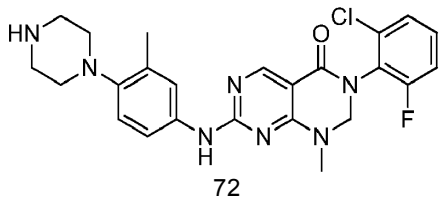


30

La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (85 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,295 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 27%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,00 (d, 1H), 1,84 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,67$ min, $m/z = 480$ $[M+H]^+$.

35

Ejemplo 55: 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



40

Etapa 1: 4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 Una suspensión de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoceno (2,00 g, 12,9 mmoles), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,40 g, 12,9 mmoles) y carbonato de potasio (2,67 g, 19,3 mmoles) en DMF anhídrico (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,51 g, 36%). LCMS (Método A): $R_T = 1,52$ min, $m/z = 222$ [M-Boc+H]⁺.

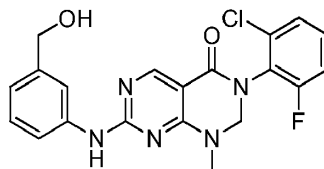
Etapa 2: 4-(4-amino-2-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

15 A una solución de 4-(2-metil-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,85 g, 2,64 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,141 g, 0,132 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Agitando, se añadió en porciones formiato de amonio (0,667 g, 10,58 mmoles), a continuación se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de Celite®. Los productos filtrados se concentraron y el residuo se repartió entre DCM y una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se secó (separador de fases) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (632 mg, 82%). LCMS (Método A): $R_T = 0,88$ min, $m/z = 236$ [M^tBu+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

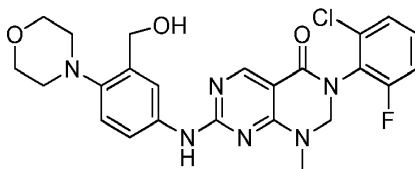
25 La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0,295 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 39%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,92 (1, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 482$ [M+H]⁺.

Ejemplo 56: 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



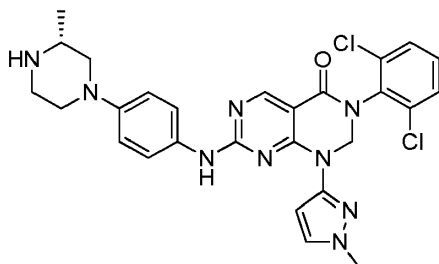
35 La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con (3-aminofenil)metanol (36 mg, 0,295 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,53 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,93$ min, $m/z = 414$ [M+H]⁺.

Ejemplo 57: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



45 La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con (5-amino-2-morfolinofenil)metanol (61 mg, 0,295 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 39%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,92 (1, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,04 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,93$ min, $m/z = 499$ [M+H]⁺.

Ejemplo 58: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



5

Etapa 1: 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

Una mezcla de cloruro de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonilo (35 g, 157 mmoles) y Amberlyst A21 (6 g, 149 mmoles) en acetato de etilo (250 mL) se calentó a 40°C seguido de la adición gota a gota de una solución de 2,6-dicloroanilina (24,21 g, 149 mmoles) en acetato de etilo (250 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos aislados se recogieron en tetrahidrofurano caliente (100 mL) y se filtraron, repitiendo el procedimiento con el sólido no disuelto dos veces más hasta que se disolvió la mayoría del sólido. Los productos filtrados combinados se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. Este se suspendió en diclorometano (100 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22,1 g, 42%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,71 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 2,60 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,46$ min, $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: N-(2,6-diclorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

A una solución en agitación de 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (218 mg, 0,625 mmoles) y base de Hunig (0,328 mL, 1,876 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se le añadió 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,052 mL, 0,657 mmoles) y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente metanol al 0-5% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 45,6%). LCMS (Método C): $R_T = 1,45$ min, $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

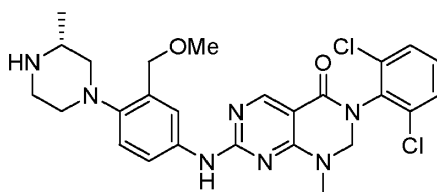
En un vial de microondas de 10 ml se añadió N-(2,6-diclorofenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (112 mg, 0,274 mmoles) en acetonitrilo anhidro (3 mL) seguido de carbonato de cesio (535 mg, 1,642 mmoles) y dibromometano (0,058 mL, 0,821 mmoles). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 90°C mientras se agitaba durante 40 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (10 mL) y diclorometano (20 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (54,1 mg, 46,9 %). LCMS (Método C): $R_T = 1,53$ min, $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (50 mg, 0,119 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,131 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (25 mg, 37%). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,69 (s, 1H), 7,60-7,35 (m, 5H), 6,93 (d, 2H), 6,61 (s ancho, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,15-2,9 (m, 3H), 2,67 (dt, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,17 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,88$ min, $m/z = 564$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50

Ejemplo 59: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (R)-4-(2-(metoximetil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 Una solución de (R)- 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,85 mmoles) en THF anhidro (9,49 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,125 g, 3,13 mmoles). Después de agitar a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,214 mL, 3,41 mmoles). La mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. Se añadió nuevamente yoduro de metilo (0,071 mL, 1,138 mmoles) y la mezcla se agitó durante 60 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar (870 mg, 84%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,36 (s ancho, 1H), 3,98 (dt, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,29 (td, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 3,10 (dt, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,80 (td, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,87 min, m/z = 366 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

20 Una solución de (R)- 4-(2-(metoximetil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (870 mg, 2,381 mmoles) en metanol (40 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min) con tres pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (730 mg, 91%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,28 (s ancho, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (td, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,76 (dt, 1H), 2,66 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,05 min, m/z = 336 [M+H]⁺.

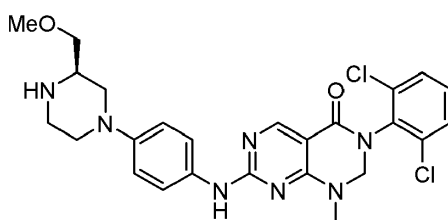
Etapa 3: (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

30 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (98 mg, 54%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,73-7,93 (m ancho, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 3,92 (d ancho, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,25 (td, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (d ancho, 1H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,71 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,37 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,88 min, m/z = 642 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

45 El (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(metoximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (98 mg, 0,153 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 85%). RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 5H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,42 (t, 1H), 1,11 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,82 min, m/z = 542 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 60: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (R)-2-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,86 g, 20,30 mmoles), (R)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,39 g, 20,30 mmoles) y carbonato de potasio (4,21 g, 30,4 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto oleoso se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua:salmuera 50:50 (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó a
10 continuación sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de ciclohexano (20 mL) y éter dietílico (2 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,78 g, 70%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (dt, 2H), 6,78 (dt, 2H), 4,25 (s ancho, 1H), 3,87-4,03 (m, 2H), 3,62-3,80 (m, 3H), 3,26-3,42 (m, 2H), 3,18 (ddd, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,39 min, *m/z* = 338 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (R)-*terc*-butilo 2-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de:

Una solución de (R)-2-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,482 mmoles) en THF anhidro (4,94 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 65,2 mg, 1,630 mmoles). Después de agitar a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (111 µl, 1,778 mmoles). La mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 25 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (200 mg, rendimiento de 38%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,29 (s ancho, 1H), 4,04 (d ancho, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,73 (d ancho, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08-3,30 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,69 min, *m/z* = 352 [M+H]⁺.

30 Etapa 3: (R)-4-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de (R)-2-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,569 mmoles) en metanol (30 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (160 mg, rendimiento de 87%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,79 (dt, 2H), 6,65 (dt, 2H), 4,28 (s ancho, 1H), 3,97 (d ancho, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,37-3,55 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (d ancho, 1H), 3,11 (td, 1H), 2,56-2,73 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 0,74 min, *m/z* = 322 [M+H]⁺.

40 Etapa 4: (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

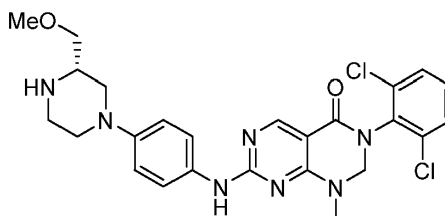
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (91 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (113 mg, 64%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,31 (s ancho, 1H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,40 (d, 3H), 3,07-3,20 (m, 4H), 2,80 (dd, 1H), 2,74 (td, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,67 min, *m/z* = 628 [M+H]⁺.

50 Etapa 5: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona:

El (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (113 mg, 0,180 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (83 mg, 87%). RMN H¹ (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8,51 (s, 1H), 7,52-7,61 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H),

4,96 (s, 2H), 3,39-3,57 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 2,96 (td, 1H), 2,72 (td, 1H), 2,48 (t, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 528$ [M+H]⁺.

Ejemplo 61: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (S)-2-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,305 g, 9,25 mmoles), (S)-2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 9,25 mmoles) y carbonato de potasio (1,917 g, 13,87 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua (50 mL), se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,13 g, 68%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (dt, 2H), 6,78 (dt, 2H), 4,25 (s ancho, 1H), 3,85-4,04 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 3H), 3,25-3,43 (m, 2H), 3,18 (ddd, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,39$ min, $m/z = 338$ [M+H]⁺.

Etapa 2: (S)-2-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (S)-2-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,96 mmoles) en THF anhidro (9,88 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,130 g, 3,26 mmoles). Después de agitar a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,222 mL, 3,56 mmoles). La mezcla resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (282 mg, rendimiento de 27%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (dt, 2H), 6,79 (dt, 2H), 4,29 (s ancho, 1H), 4,05 (dt, 1H), 3,95 (d ancho, 1H), 3,74 (d ancho, 1H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08-3,28 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,69$ min, $m/z = 352$ [M+H]⁺.

Etapa 3: (S)-4-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (S)-2-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (282 mg, 0,803 mmoles) en metanol (30 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (236 mg, rendimiento de 91%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (dt, 2H), 6,65 (dt, 2H), 4,28 (s ancho, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (d ancho, 1H), 3,11 (td, 1H), 2,56-2,74 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 322$ [M+H]⁺.

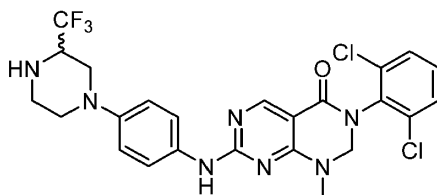
Etapa 4: (S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,563 mmoles) se hizo reaccionar con (S)-4-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (181 mg, 0,563 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, 54%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (s ancho, 1H), 4,00 (d ancho, 1H), 3,64-3,80 (m, 2H), 3,39-3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,06-3,21 (m, 4H), 2,67-2,85 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,66$ min, $m/z = 628$ [M+H]⁺.

Etapa 5: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,302 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (135 mg, 85%). RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,51 (s, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,39-3,57 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 2,96 (td, 1H), 2,72 (td, 1H), 2,48 (t, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)piperazina:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,915 g, 6,49 mmoles), 2-(trifluorometil)piperazina (1,00 g, 6,49 mmoles) y carbonato de potasio (1,345 g, 9,73 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,47 g, 82%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (dt, 2H), 6,87 (dt, 2H), 3,91 (d ancho, 1H), 3,74 (ddd, 1H), 3,39-3,54 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,93-3,16 (m, 3H), 2,00 (s ancho, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 1,12$ min, $m/z = 276$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: 4-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una solución de 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)piperazina (1,20 g, 4,36 mmoles) en diclorometano anhidro (14,53 mL) se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,025 mL, 8,72 mmoles), DIPEA (1,904 mL, 10,90 mmoles) y DMAP (0,053 g, 0,436 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,025 mL, 8,72 mmoles), DIPEA (1,904 mL, 10,90 mmoles) y DMAP (0,053 g, 0,436 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,025 mL, 8,72 mmoles), DIPEA (1,904 mL, 10,90 mmoles) y DMAP (0,053 g, 0,436 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,025 mL, 8,72 mmoles) adicional y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,49 g, 91%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (dt, 2H), 6,82 (dt, 2H), 4,54-4,99 (m ancho, 1H), 3,97-4,27 (m ancho, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,23-3,48 (m ancho, 2H), 3,10 (td, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,78$ min, $m/z = 376$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: 4-(4-aminofenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de 4-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,49 g, 3,97 mmoles) en metanol (50 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1 mL/min) con dos pasadas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,34 g, 98%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (dt, 2H), 6,65 (dt, 2H), 4,49-4,88 (m ancho, 1H), 4,10 (s ancho, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,23-3,59 (m ancho, 4H), 2,85 (ddd, 1H), 2,66 (td, 1H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,99$ min, $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

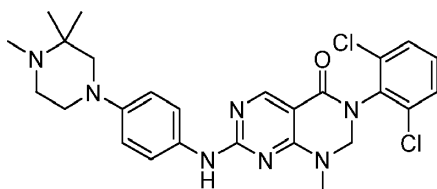
La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (98 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo pálido (126 mg, 68%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,65 (s ancho, 1H), 4,13 (s ancho, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,35 (s ancho, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,97 (ddd, 1H), 2,76 (td, 1H), 1,50 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,80$ min, $m/z = 652$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (126 mg, 0,193 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (92 mg, 86%). RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8,51 (s, 1H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,66 (d ancho, 1H), 3,43-3,61 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 2,98 (td, 1H), 2,70-2,81 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 1,06$ min, $m/z = 552$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 1,2,2-trimetil-4-(4-nitrofenil)piperazina:

A una suspensión agitada de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,668 g, 4,74 mmoles) y carbonato de potasio (3,27 g, 23,68 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se le añadió 1,2,2-trimetilpiperazina \cdot 2 HCl (1 g, 4,97 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 horas. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100% en ciclohexano a continuación metanol al 0-20% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 97 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (s, 6H). LCMS (Método C) $R_T = 0,48$ min, $m/z = 250$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

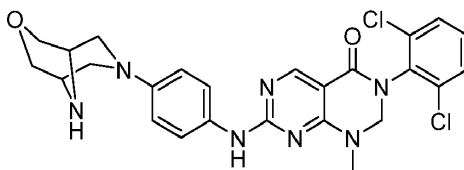
Etapa 2: 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)anilina:

Una solución de 1,2,2-trimetil-4-(4-nitrofenil)piperazina (1,15 g, 4,61 mmoles) en metanol (30 mL) y tetrahidrofurano (5,00 mL) se pasó dos veces a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C , modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,02g, 101 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,64 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 4,54 (s ancho, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,01 (s, 6H). LCMS (Método C) $R_T = 0,21$ min, $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)anilina (62 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg, 13%). RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8,50 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,12-3,19 (m, 5H), 2,91 (s, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,16 (s, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,80$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64: 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 7-(4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo:

5 A una suspensión agitada de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (124 mg, 0,876 mmoles) y carbonato de potasio (484 mg, 3,50 mmoles) en DMF anhidra (2 mL) se le añadió 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (200mg, 0,876 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 horas. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (20 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 5 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (237 mg, 77 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,84 (t, 4H), 3,37 (t, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,54$ min, $m/z = 350$ $[M-buteno]^+$.

15 Etapa 2: 7-(4-aminofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 7-(4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,658 mmoles) en metanol (30 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 99 %). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,62 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 4,67 (s ancho, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,76 (d, 2H), 1,42 (s, 9H). LCMS (Método C) $R_T = 0,67$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

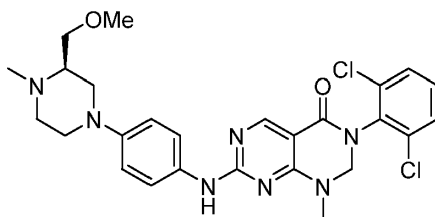
25 Etapa 3: 7-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 7-(4-aminofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (108 mg, 61%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,22 (s ancho, 1H), 4,09 (s ancho, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,87 (ddd, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,09-3,21 (m, 5H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,46$ min, $m/z = 626$ $[M+H]^+$.

35 Etapa 4: 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-7-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 7-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 0,172 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (60 mg, 66%). RMN H^1 (400 MHz, $MeOH-d_4$): δ 8,50 (s, 1H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,41 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,91-4,00 (m, 4H), 3,79 (d, 2H), 3,09-3,18 (m, 5H), 3,03 (s, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,66$ min, $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 65: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

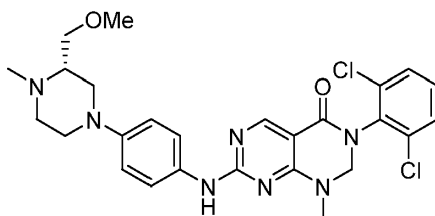


La (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (46 mg, 0,087 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar

el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (28 mg, 59%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,51 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,93 (dt, 1H), 2,84 (td, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,41-2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, m/z = 542 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 66: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



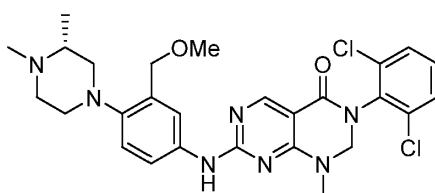
10

La (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (41 mg, 0,078 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (28 mg, 67%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,51 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,92 (dt, 1H), 2,84 (td, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, m/z = 542 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 67: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-(metoximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

20

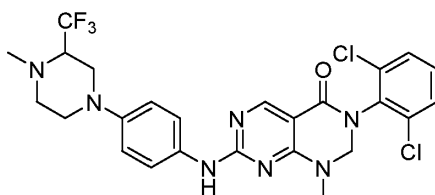


La (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (40 mg, 0,074 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 80%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,53 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,86-3,04 (m, 4H), 2,48-2,62 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 4H), 1,13 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,83 min, m/z = 556 $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 68: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metil-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

30

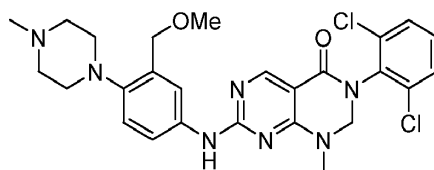


35

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (57 mg, 0,103 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (17 mg, 29%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,47 (s, 1H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,43 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08-3,17 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,46 min, m/z = 566 $[M+H]^+$.

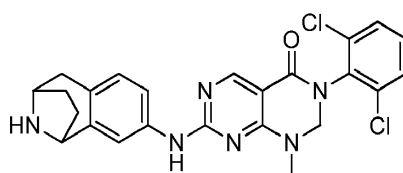
40

Ejemplo 69: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



5 La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (55 mg, 0,104 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 51%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,81 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,84 (t, 4H), 2,54 (s ancho, 4H), 2,29 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, m/z = 542 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 70: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,8-epiminobenz[7]anuleno-3-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



15 Etapa 1: 3-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,8-epiminobenz[7]anuleno-10-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 67,8,9-tetrahidro-5H-5,8-epiminobenz[7]anuleno-3-amina (documento WO 2008051547, 0,11 g, 0,631 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (0,138 g, 0,631 mmoles) y trietilamina (0,128 g, 1,26 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante la noche a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage para proporcionar el compuesto del título (0,137g, 79 %). LCMS (Método A): R_T = 1,01 min, m/z = 275 $[M+H]^+$

20

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,8-epiminobenz[7]anuleno-3-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

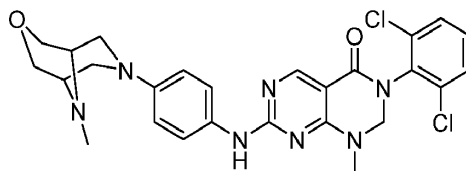
25

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (177 mg, 0,498 mmoles) se hizo reaccionar con 3-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,8-epiminobenz[7]anuleno-10-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,474 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 25 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,62 (m, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,79 min, m/z = 481 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 71: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabidiclo[3,3,1]nonan-7-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

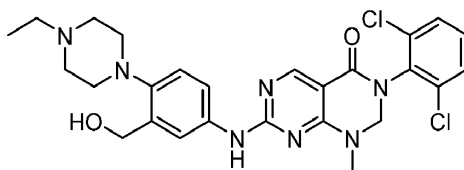
35



7-((4-(3-oxa-7,9-diazabidiclo[3,3,1]nonan-7-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (30 mg, 0,057 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, 42%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s ancho, 2H), 7,47 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,20 (dd, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,76 (s ancho, 2H), 2,46 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,69 min, m/z = 540 $[M+H]^+$.

40

45 Ejemplo 72: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-(4-etilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído:

- 5 Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (3 g, 17,74 mmoles), 1-etilpiperazina (2,026 g, 17,74 mmoles) y carbonato de potasio (3,68 g, 26,6 mmoles) en DMF anhidra (15 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,38 g, 94%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,10 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,35 (t, 4H), 2,68 (t, 4H), 2,52 (q, 2H), 1,14 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,38$ min, $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: (2-(4-etilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol:

- 15 Una solución de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (4,38 g, 16,64 mmoles) en THF anhidro (30,8 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (0,629 g, 16,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se sofocó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, diclorometano:metanol, elución en gradiente de 100:0 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,70 g, 39%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,61 (s ancho, 1H), 3,08 (t, 4H), 2,64 (s ancho, 4H), 2,50 (q, 2H), 1,12 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,37$ min, $m/z = 266$ $[M+H]^+$.

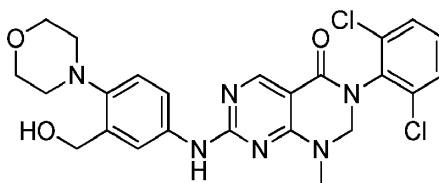
Etapa 3: (5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)metanol:

- 25 Una solución de (2-(4-etilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol (1,70 g, 6,41 mmoles) en metanol (100 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho ampliado de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 40°C, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,48 g, 98%). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,80 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,76 (s ancho, 2H), 4,45 (d, 2H), 2,70 (t, 4H), 2,44 (s ancho, 4H), 2,35 (q, 2H), 1,01 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,21$ min, $m/z = 236$ $[M+H]^+$.

- 35 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 40 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)metanol (67 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 16%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,81 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,81 (t, 4H), 2,50 (t, 4H), 2,38 (q, 2H), 1,02 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

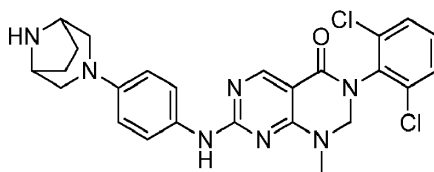
- 45 Ejemplo 73: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 50 Una solución de *m*CPBA, pureza de 50% (117 mg, 0,338 mmoles) en diclorometano (0,400 mL) se hizo pasar a través de un separador de fases y se lavó a fondo con diclorometano adicional (0,400 mL). Esta solución se añadió a

una suspensión en agitación de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,281 mmoles) en tolueno anhidro (2 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron base de Hunig (0,147 mL, 0,844 mmoles) seguido de (5-amino-2-morfolinofenil)metanol (58,6 mg, 0,281 mmoles) y la mezcla se calentó a 75°C durante 30 min. Se añadió DMF (0,5 mL) y se continuó calentando durante 16 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (0-100%, acetato de etilo en ciclohexano, columna KP-NH). El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y agua (8 mL) a continuación se liofilizó. El residuo se agitó en éter dietílico (2 mL) durante 20 mins. El éter dietílico se eliminó mediante decantación a continuación el sólido se secó a vacío a 50°C. El sólido se disolvió en metanol (0,5 mL) y agua (1,5 mL) a continuación se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (40,8 mg, 28,1 %). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,56 (d, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,80 (t, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 1,08$ min, $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 74: 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil) amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido [4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 3-(4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (0,266 g, 1,884 mmoles), 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,4 g, 1,884 mmoles) y carbonato de potasio (0,39 g, 2,83 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se separó y se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se redujo a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,62 g, 100 %). LCMS (Método A): $R_T = 1,61$ min, $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

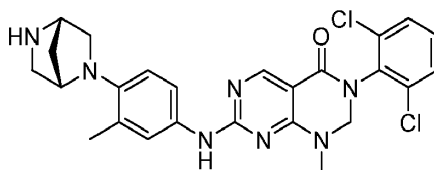
Etapa 2: 3-(4-aminofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,75 mmoles) en metanol (10 ml) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H₂]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (230 mg, 100 %). LCMS (Método C): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 304$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil) amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido [4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (250 mg, 0,704 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(4-aminofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (203 mg, 0,67 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 41%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,69 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 75: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (1S,4S)- 5-(2-metil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrotolueno (1,565 g, 10,09 mmoles), (1S,4S)- 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 10,09 mmoles) y carbonato de potasio (2,091 g, 15,13 mmoles) en DMF anhidra (8 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días, a continuación a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,87 g, 56%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): 7,92-8,02 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,47 (t, 1H), 3,32 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 2H), 1,38-1,49 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,69 min, *m/z* = 334 [M+H]⁺.

Etapas 2: (1S,4S)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (1S,4S)- 5-(2-metil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,87 g, 5,61 mmoles) en THF (140 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho ampliado de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 40°C, 1 mL/min) con tres pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se suspendió en éter dietílico (25 mL), se filtró y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (1,21 g, 71%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,19-3,47 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (t, 1H), 1,82 (t, 1H), 1. 42-1,52 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, *m/z* = 304 [M+H]⁺.

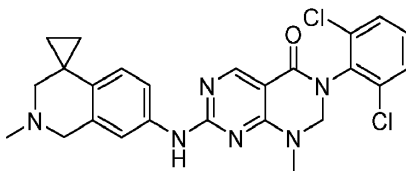
Etapas 3: (1S,4S)- 5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (1S,4S)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (109 mg, 63%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,10 (s ancho, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,19-3,50 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,75-2,01 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,65 min, *m/z* = 610 [M+H]⁺.

Etapas 4: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (1S,4S)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (109 mg, 0,179 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (76 mg, 83%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): 5 9,63 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,39-7,53 (m ancho, 3H), 6,75 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,58 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, *m/z* = 510 [M+H]⁺.

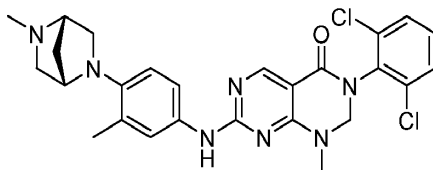
Ejemplo 76: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con sal dihidrocloruro de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina [documento WO 2009/151997] (74 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8 mg, 6%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,79 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 2,43-7,56 (m ancho, 3H), 6,65 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,85 (dt, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,84 min, *m/z* = 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 77: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



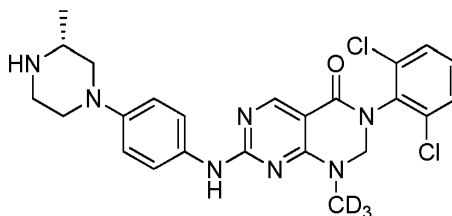
5

La 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (41 mg, 0,080 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (30 mg, 71%). RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,50 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,35-7,48 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 1,91 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,80$ min, $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 78: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1- d_3 -metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15



Etapa 1: N-(2,6-diclorofenil)-4-(d_3 -metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

20

La 4-doro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,1 g, 8,89 mmoles) se suspendió en metanol anhidro (30 mL). Se añadieron hidroruro de Metil- d_3 -amina (0,627 g, 8,89 mmoles) y base de Hunig (4,66 mL, 26,7 mmoles). La mezcla se dividió entre dos viales de microondas que se sellaron y se calentaron a 50°C durante 1 h cada uno. La mezcla combinada se repartió entre agua (25 mL) y diclorometano (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con didorometano (2 x 50 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (3,31 g, 108 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 2,56 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,43$ min, $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1- d_3 -metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

30

La N-(2,6-diclorofenil)-4-(d_3 -metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,31 g, 8,89 mmoles) se suspendió en acetonitrilo anhidro (70 mL) en un tubo Schlenk. Se añadió carbonato de cesio (11,59 g, 35,6 mmoles), seguido de diyodometano (1,434 mL, 17,78 mmoles). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 80°C mientras se agitaba durante 40 h. Se añadió diyodometano adicional (1,434 mL, 17,78 mmoles) y se continuó calentando durante 48 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (50 mL) y diclorometano (100 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano). El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 25% isocrático en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (779 mg, 24,5 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,44$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

40

Etapa 3: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1- d_3 -metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

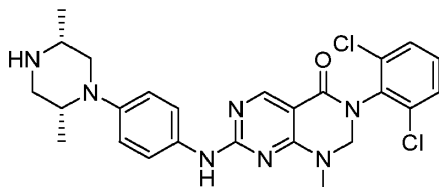
45

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100mg, 0,279 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 0,279 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (84,4 mg, 96 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,48 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,95

50

(s, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,93 (d, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 2,23 (s ancho, 1H), 2,14 (t, 1H), 1,01 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 79: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Etapa 1: (2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzono (329 mg, 2,333 mmoles), (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,333 mmoles) y carbonato de potasio (484 mg, 3,50 mmoles) en DMF anhidra (2 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 7 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante dos columnas cromatográficas Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 26%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 3,93-4,21 (m, 3H), 3,79 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,20 (dd, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 1,74$ min, $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: (2*R*,5*R*)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,20 g, 0,596 mmoles) en metanol (20 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 50°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (150 mg, 82%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,79 (d, 2H), 6,54 (d, 2H), 5,49 (s ancho, 2H), 4,08 (s ancho, 1H), 3,74 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,75-2,87 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,22 (d, 3H), 0,79 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

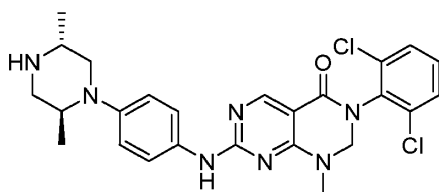
Etapa 3: (2*R*,5*R*)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (2*R*,5*R*)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (105 mg, 61%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,20 (s ancho, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,08-3,23 (m, 5H), 2,89 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,97 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,76$ min, $m/z = 612$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (2*R*,5*R*)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,171 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 57%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,65 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,58 (s ancho, 2H), 7,47 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,40 (t, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,96 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 80: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (2R,5S)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- 5 Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzono (329 mg, 2,333 mmoles), (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,333 mmoles) y carbonato de potasio (484 mg, 3,50 mmoles) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 11 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (530 mg, 68%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,42 (d ancho, 1H), 4,00-4,19 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,29-3,50 (m, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,80 min, *m/z* = 336 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (2R,5S)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- Una solución de (2R,5S)-2,5-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,53 g, 1,580 mmoles) en metanol (50 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 50°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (480 mg, 99%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 6,72 (dt, 2H), 6,65 (dt, 2H), 4,39 (s ancho, 1H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,39 (s ancho, 2H), 3,22 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 0,93 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,90 min, *m/z* = 306 [M+H]⁺.

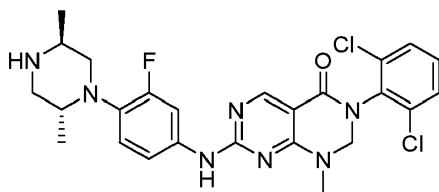
25 Etapa 3: (2R,5S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

- La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (2R,5S)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (133 mg, 77%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,26 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,41 (s ancho, 1H), 3,92 (s ancho, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 1,02 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,78 min, *m/z* = 612 [M+H]⁺.

35 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- (2R,5S)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (133 mg, 0,217 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (79 mg, 71%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,80 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, *m/z* = 512 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 81: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



50 Etapa 1: (2S,5R)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (371 mg, 2,333 mmoles), (2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,333 mmoles) y carbonato de potasio (484 mg, 3,50 mmoles) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 8 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (800 mg, 97%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 6,84 (t, 1H), 4,42 (s ancho, 1H), 4,00 (s ancho, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,15 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,92 min, *m/z* = 376 [M+Na]⁺.

Etapa 2: (2*S*,5*R*)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (2*S*,5*R*)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 2,264 mmoles) en metanol (80 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 50°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (623 mg, 85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61-6,71 (m, 1H), 6,34-6,45 (m, 2H), 4,37 (quin, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,34-3,61 (m, 5H), 2,58 (dd, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,37 min, *m/z* = 324 [M+H]⁺.

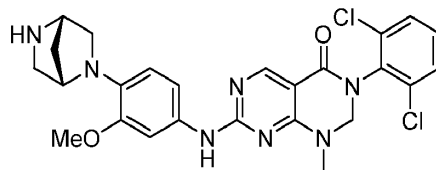
Etapa 3: (2*S*,5*R*)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (2*S*,5*R*)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (91 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (86 mg, 48%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,40 (s ancho, 1H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,47 (ddd, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,73 (d, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (d, 3H), 0,98 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,98 min, *m/z* = 630 [M+H]⁺.

Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (2*S*,5*R*)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,167 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (31 mg, 35%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,01 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,80-2,99 (m, 4H), 2,46 (dd, 1H), 2,36 (t, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,78 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,90 min, *m/z* = 530 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (1*S*,4*S*)-5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (2,59 g, 15,13 mmoles), (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 15,13 mmoles) y carbonato de potasio (3,14 g, 22,7 mmoles) en DMF anhidra (40 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (120 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,49 g, 85%). LCMS (Método C): R_T = 1,44 min, *m/z* = 294 [M⁻Bu+H]⁺.

Etapa 2: (1*S*,4*S*)-5-(4-amino-2-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,15 g, 9,34 mmoles), polvo de

hierro (3,13 g, 56,0 mmoles) y cloruro de amonio (4,50 g, 84 mmoles) en una mezcla de metanol (38,6 mL) y agua (8,12 mL) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. Los productos filtrados se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (x3). Las sustancias orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (2,78 g, 68%). LCMS (Método C): R_T = 0,71 min, m/z = 320 [M+H]⁺.

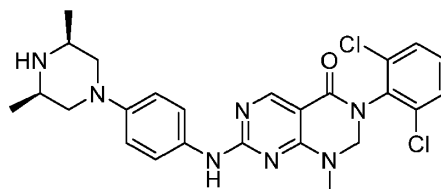
Etapa 3: (1S,4S)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (1S,4S)-5-(4-amino-2-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (88 mg, 50%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,30 (t, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 1,84 (dd, 1H), 1,43 (d, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,53 min, m/z = 626 [M+H]⁺.

Etapa 4: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (1S,4S)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,140 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 49%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,67 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (dd, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,81 (dd, 1H), 1,70 (d, 1H), 1,55 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,77 min, m/z = 526 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperazina:

A una suspensión agitada de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (562 mg, 3,98 mmoles) y carbonato de potasio (688 mg, 4,98 mmoles) en DMSO anhidro (2 mL) se le añadió (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (500 mg, 4,38 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla se suspendió en agua (40 mL) y se filtró a vacío para proporcionar el compuesto del título (889 mg, 95%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 2,75-2,79 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,28 (s ancho, 1H), 1,03 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,51 min, m/z = 236 [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina:

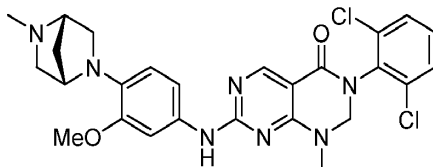
Una solución agitada de (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(4-nitrofenil)piperazina (888,8mg, 3,78 mmoles) en etanol (15 mL) se calentó a 50°C. Se añadió Pd/C (201 mg, 0,189 mmoles) seguido de adición en porciones de formiato de amonio (1191 mg, 18,89 mmoles) y la suspensión se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró lavando con etanol de nueva aportación (6 mL). El etanol se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (15 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 5 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 14%). RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6,66 (d, 2H), 6,47 (d, 2H), 4,49 (s ancho, 2H), 3,18 (dd, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 1H), 1,96 (t, 2H), 0,98 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,12 min, m/z = 206 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-

d]pirimidin-4(1H)-ona:

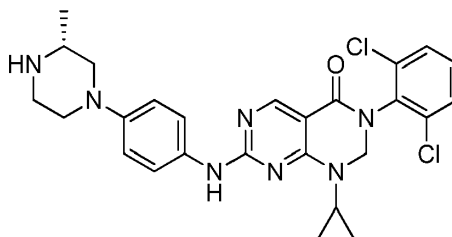
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 4-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina (58 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 30%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,47 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,77-2,90 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 3H), 1,01 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 512$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (21 mg, 0,040 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (9 mg, 42%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,71 (dd, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,76 (d, 1H), 1,66 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85: (R)-1-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

A una suspensión de 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (2 g, 5,74 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C se cargó base de Hunig (2,004 mL, 11,47 mmoles) seguido de ciclopropanamina (0,437 mL, 6,31 mmoles). La reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo a continuación dos veces más con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,2 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método C) $R_T = 1,65$ min, $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

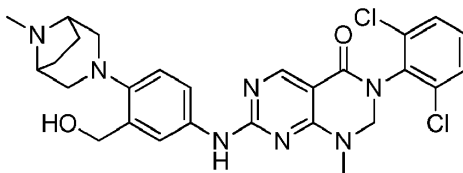
Etapas 2: 1-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 4-(ciclopropilamino)-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (2,2 g, 5,96 mmoles) se suspendió en acetonitrilo anhidro (25 mL) en un tubo Schlenk. Se añadió carbonato de cesio (11,65 g, 35,7 mmoles), seguido de dibromometano (1,254 mL, 17,87 mmoles). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 80°C mientras se agitaba durante 40 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre agua (50 mL) y diclorometano (100 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases) y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,22 g, 53,7%). LCMS (Método C): $R_T = 1,63$ min, $m/z = 381$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: (R)-1-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 1-cidopropil-3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,262 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (76 mg, 0,262 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (47,2 mg, 47,5 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,56 (s, 1H), 7,64-7,90 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,09 (dt, 1H), 2,91-3,04 (m, 2H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,34 (t, 1H), 1,17 (d, 3H), 1,02 (q, 2H), 0,83-0,89 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,88$ min, $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 86: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 3-(2-fomil-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (0,358 g, 2,120 mmoles) 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g, 2,120 mmoles) y carbonato de potasio (0,439 g, 3,18 mmoles) en DMF anhidra (2 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se separó y se lavó con agua (3 x 20 mL), se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se redujo a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 0,996 mmoles). LCMS (Método C): $R_T = 1,69$ min, $m/z = 384$ $[M+Na]^+$.

Etapa 2: 3-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo:

A una solución en agitación de 3-(2-fomil-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (360 mg, 0,996 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (41,5 mg, 1,096 mmoles). Se continuó agitando durante 3 h. La mezcla se redujo a vacío. El residuo se repartió entre agua (20 mL) y diclorometano (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Las fracciones en diclorometano combinadas se secaron (separador de fases), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (343 mg, 95 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,20-4,47 (m, 2H), 2,90-3,22 (m, 4H), 2,60 (t, 1H), 1,98-2,04 (m, 4H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,56$ min, $m/z = 364$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de 3-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (335 mg, 0,922 mmoles) en metanol (10 mL) y tetrahidrofurano (2,000 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (295,6 mg, 96 %). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,79 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,81 (s ancho, 2H), 4,04-4,13 (m, 2H), 4,53 (d, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,59 (d, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,72-1,84 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

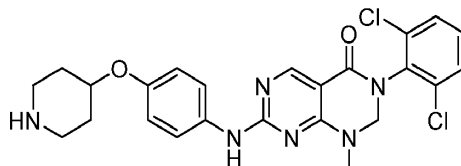
Etapa 4: 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,281 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (94 mg, 0,281 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (81,3 mg, 88 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,86 (dd, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H). LCMS (Método C) $R_T = 0,73$ min, $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

Etapa 5: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (77 mg, 0,142 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (47,1 mg, 59,6 %). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,05 (s ancho, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,62 (d, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 554$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 87: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una suspensión de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 14,91 mmoles) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (3,89 g, 27,6 mmoles) en hidróxido de potasio acuoso (solución al 25% en peso) (21,84 mL, 97 mmoles) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,625 g, 1,938 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó mediante succión. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (611 mg, 13%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (dt, 2H), 6,95 (dt, 2H), (sep, 1H), 3,70 (ddd, 2H), 3,38 (ddd, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,78$ min, $m/z = 345$ $[M+Na]^+$.

Etapa 2: 4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (611 mg, 1,895 mmoles) en metanol (60 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 50°C, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (517 mg, 93%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,76 (dt, 2H), 6,63 (dt, 2H), 4,26 (sep, 1H), 3,71 (ddd, 2H), 3,45 (s ancho, 2H), 3,26 (ddd, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,85$ min, $m/z = 237$ $[M+H]^+$.

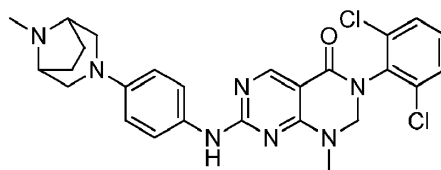
Etapa 3: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,563 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, 0,563 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (190 mg, 56%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,43 (sep, 1H), 3,71 (ddd, 2H), 3,32 (ddd, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,83-1,99 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,75$ min, $m/z = 599$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

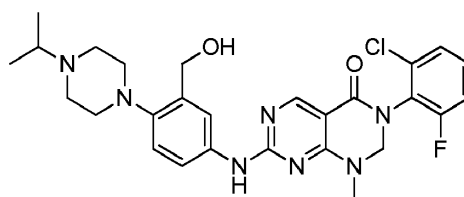
El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,250 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (123 mg, 98%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,74 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, 4H), 7,48 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,31 (tt, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (dt, 2H), 2,55 (ddd, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,76$ min, $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 88: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



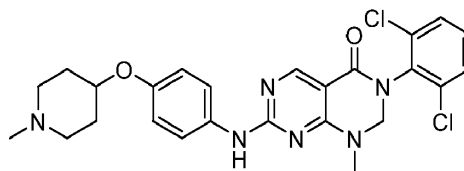
La 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (67 mg, 0,131 mmoles) se hizo reaccionar con formaldehído (0,018 mL) siguiendo el procedimiento del ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 94%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 524 [M+H]^+$.

Ejemplo 89: 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



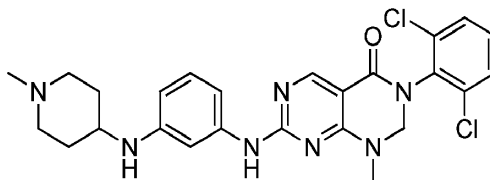
3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,443 mmoles) se hizo reaccionar con (5-amino-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)metanol (105 mg, 0,422 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (109 mg, 48%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,40-7,3 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 1,11 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,709$ min, $m/z = 540 [M+H]^+$.

Ejemplo 90: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-iloxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (58 mg, 0,116 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 91%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,74 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, 4H), 7,48 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,28 (sep, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 5H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 513 [M+H]^+$.

Ejemplo 91: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: 4-((3-nitrofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una solución en agitación de 3-nitroanilina (2 g, 14,48 mmoles) en diclorometano anhidro (40 mL) se le añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,77 g, 29,0 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (9,21 g, 43,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla se mezcló vigorosamente con

agua (40 mL), a continuación se separó y se secó (separador de fases). La capa acuosa se lavó con diclorometano adicional (2 x 15 mL) que se separó y se secó (separador de fases). Las fracciones en didorometano combinadas se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 10-15% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (3,64 g, 78 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 3,97-4,17 (m, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,05(d, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31-1,41 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 1,74$ min, $m/z = 266$ [M-Buteno] $^+$.

Etapa 2: 4-((3-aminofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de 4-((3-nitrofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (810 mg, 2,52 mmoles) en metanol (50 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (735 mg, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,70 (t, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,81 (t, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 1,85 (d, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,21 (d, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,82$ min, $m/z = 292$ [M+H] $^+$.

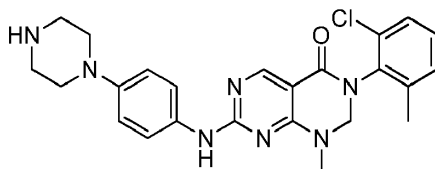
Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,281 mmoles) se hizo reaccionar con 4-((3-aminofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,281 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 seguido de purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (41,9 mg, 54,4%). LCMS (Método C): $R_T = 0,79$ min, $m/z = 498$ [M+H] $^+$.

Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (41,9 mg, 0,084 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (33,2 mg, 77 %). RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8,55 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,54 (q, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,80$ min, $m/z = 512$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 92: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

A una solución de doruro de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonilo (24,81 g, 111 mmoles) en acetato de etilo (250 mL), Amberlyst A21 (7 g, 106 mmoles) se le añadió y la mezcla de reacción se calentó a 40°C. A continuación se añadió una solución de 2-cloro-6-metilnilina (15 g, 106 mmoles) en acetato de etilo (250 mL) y la reacción se agitó a 40°C durante la noche. Se formó un precipitado de color blanco. Esto se filtró, a continuación se recogió en THF seco (1 L) y se calentó a 60°C durante 15 min, a continuación se filtró de nuevo. El producto filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en DCM (200 mL) a continuación se filtró y se secó. Esto se suspendió en THF (1 L) y se añadió metilamina (2 M en THF, 50 mL) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la solución se filtró. El producto filtrado se concentró a vacío. El aceite resultante se trituró en acetonitrilo hasta la formación de un precipitado de color blanco que se recogió y se secó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 11%). LCMS (Método A): $R_T = 1,43$ min, $m/z = 323$ [M+H] $^+$.

Etapa 2: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

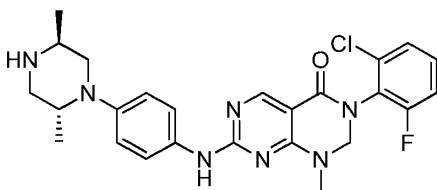
Una suspensión de N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (3,5 g, 10,8 mmoles), dibromometano (2,3 mL, 32,5 mmoles) y carbonato de cesio (21 g, 65,1 mmoles) en acetonitrilo (120 mL) se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 72 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4),

se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage para proporcionar el compuesto del título (0,87g, 24%). LCMS (Método A): $R_T = 1,48$ min, $m/z = 335$ $[M+H]^+$

5 Etapa 3: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

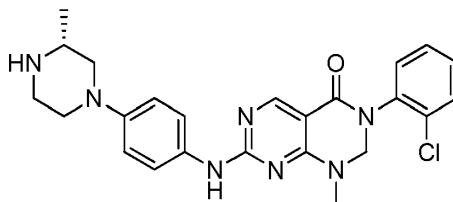
La 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,358 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,341 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 36%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,65$ min, $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 93: 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



15 La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,295 mmoles) se hizo reaccionar con (2*S*,5*R*)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,281 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 36%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 4,93 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 0,91 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,74$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

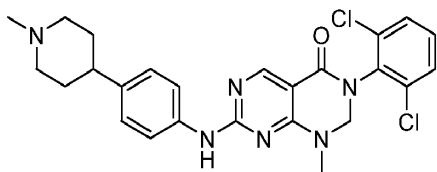
20 Ejemplo 94: (*R*)-3-(2-dorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



25 Etapa 1: (*R*)-3-(2-dorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

30 La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,623 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (154 mg, 0,530 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 93%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,52 (s, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 4,95-5,06 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,69 (td, 1H), 2,36 (dd, 1H), 1,17 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,63$ min, $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

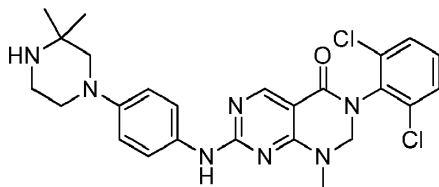
35 Ejemplo 95: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 La 3-(2,6-Didorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (54 mg, 0,112 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 18%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,43-2,54 (m, 1H), 2,11-2,41 (m, 5H), 1,63-1,83 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, m/z = 497 [M+H]⁺.

- 5 Ejemplo 96: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 10 Etapa 1: 2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:
Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,468 g, 3,32 mmoles), hidrocloreuro de 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,48 mmoles) y carbonato de potasio (1,83 g, 13,26 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 ml). El acetato de etilo se separó y se lavó con agua
15 (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (1,15 g, 100 %). LCMS (Método C): R_T = 1,80 min, m/z = 336 [M+H]⁺.

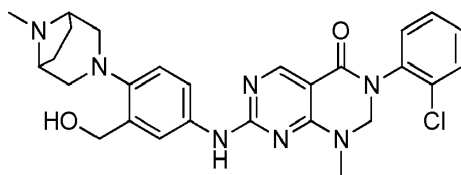
- 20 Etapa 2: 4-(4-aminofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de 2,2-dimetil-4-(4-nitrofenil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,447 mmoles) en metanol (10 ml) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H₂]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (137 mg, 100 %). LCMS (Método C): R_T = 0,94 min, m/z = 306 [M+H]⁺.

- 25 Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 30 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (180 mg, 0,507 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (147 mg, 0,483 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 34%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d,2H), 7,29 (m, 1H), 6,90 (d,2H), 4,87 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,27 (s, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,759 min, m/z = 510 [M+H]⁺.

- 35 Ejemplo 97: 3-(2-clorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



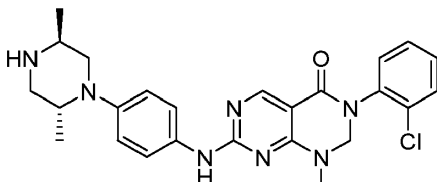
- 40 Etapa 1: 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 45 La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,312 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (88 mg, 0,265 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (76,4 mg, 83 %). LCMS (Método C): R_T = 0,63 min, m/z = 506 [M+H]⁺.

- 50 Etapa 2: 3-(2-clorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (76,4 mg, 0,151 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (71,1 mg, 91 %). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89-8,09 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,83-5,13 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,62 (dd, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,66 min, m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



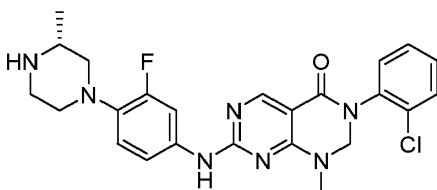
Etapa 1: (2S,5R)-4-(4-((6-(2-clorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (2S,5R)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg, 0,249 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74 mg, 51%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,29-7,54 (m, 7H), 6,84 (d, 2H), 4,88 (d ancho, 2H), 4,42 (s ancho, 1H), 3,93 (s ancho, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 1,02 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,63 min, m/z = 578 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (2S,5R)-4-(4-((6-(2-clorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (74 mg, 0,128 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (61 mg, 100%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,77 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 5,07 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,79-2,98 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,19 (s ancho, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,80 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,72 min, m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99: (R)-3-(2-clorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (R)-4-(4-((6-(2-clorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

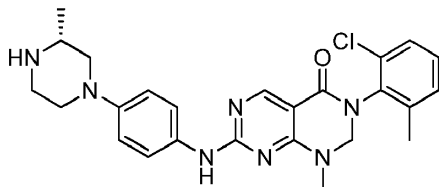
La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (77 mg, 0,249 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (64 mg, 44%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,91 (d ancho, 2H), 4,31 (s ancho, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,15-3,33 (m, 6H), 2,83 (dd, 1H), 2,73 (td, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,36 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,83 min, m/z = 582 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (R)-3-(2-clorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

(R)-4-(4-((6-(2-clorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-2-

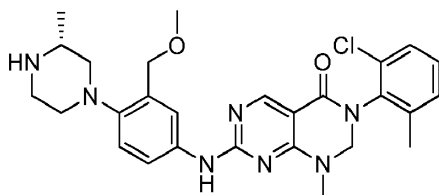
metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (64 mg, 0,110 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (41 mg, 77%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,06-3,16 (m, 5H), 2,78-2,95 (m, 3H), 2,57 (td, 1H), 2,24 (t, 1H), 0,99 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 100: (*R*)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



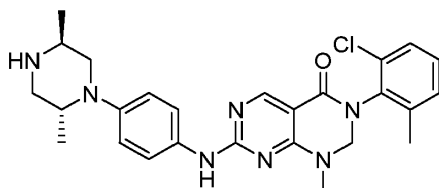
La 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,358 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(3-metilpiperazin-1-il)anilina (99 mg, 0,341 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 24 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,13 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,67$ min, $m/z = 478$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 101: (*R*)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,358 mmoles) se hizo reaccionar con (*R*)-4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (114 mg, 0,341 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 17%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,77$ min, $m/z = 522$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 102: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



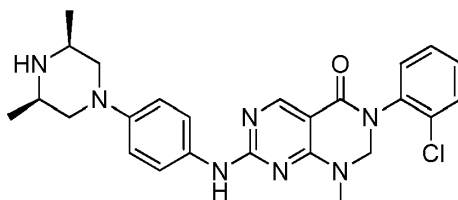
Etapa 1: (2*S*,5*R*)-4-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo*:

La 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (60 mg, 0,180 mmoles) se hizo reaccionar con (2*S*,5*R*)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (55 mg, 0,180 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 80%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,54 (s ancho, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,42 (s ancho, 1H), 3,93 (s ancho, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 1,02 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,73$ min, $m/z = 592$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

5 (2*S*,5*R*)-4-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,144 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 mg, 85%).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,76 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,92 (dd, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,80-2,98 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,26 (s, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,80 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, *m/z* = 492 [M+H]⁺.

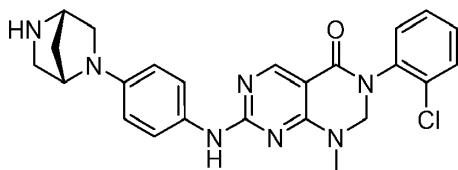
Ejemplo 103: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



15 Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

Una solución de *m*CPBA, pureza de 50% (103 mg, 0,299 mmoles) en diclorometano (0,400 mL) se hizo pasar a través de un separador de fases y se lavó a fondo con diclorometano adicional (0,200 mL). Esta solución se añadió a una suspensión en agitación de 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) en tolueno anhidro (2 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió base de Hunig (0,131 mL, 0,748 mmoles), seguido de 4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)anilina (43,5 mg, 0,212 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (0-100%, acetato de etilo en ciclohexano, KP-NH). El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y agua (10 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (29,6 mg, 24,83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,55-7,67 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (dtd, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,80-5,15 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,78-2,90 (m, 2H), 2,12 (s ancho, 1H), 2,06 (t, 2H), 1,01 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,67 min, *m/z* = 478 [M+H]⁺.

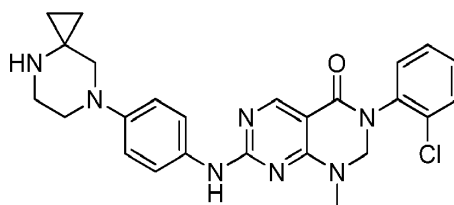
30 Ejemplo 104: 7-((4-((1*S*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (60 mg, 0,187 mmoles) se hizo reaccionar con (1*R*,4*S*)-5-(4-aminofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (46,0 mg, 0,159 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (42,0 mg, 88%). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,49 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H), 6,63 (d, 2H), 4,92-5,03 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,98 (dd, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,81 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,60 min, *m/z* = 462 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 105: 7-((4-(4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45



Etapa 1: 7-(4-nitrofenil)-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo:

- 5 Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,166 g, 1,177 mmoles), 4,7-diazaspiro[2,5]octano-7-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 1,178 mmoles) y carbonato de potasio (0,642 g, 4,64 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se repartió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo se separó y se lavó con agua (3 x 20 mL), se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se redujo a vacío. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,334 g, 85 %). LCMS (Método C): $R_T = 1,78$ min, $m/z = 334$ $[M+H]^+$.

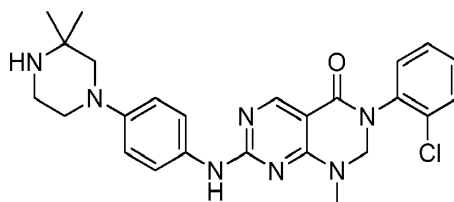
Etapa 2: 7-(4-aminofenil)-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo:

- 15 Una solución de 7-(4-nitrofenil)-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de *tert*-butilo (149 mg, 0,447 mmoles) en metanol (10 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H₂]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (136 mg, 100%). LCMS (Método C): $R_T = 0,82$ min, $m/z = 304$ $[M+H]^+$.

20 Etapa 3: 7-((4-(4,7-diazaspiro[2,5]octano-7-il)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con 7-(4-aminofenil)-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de *tert*-butilo (64,3 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (25,7 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,52 (s, 1H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,38-7,52 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 4,93-5,06 (m, 2H), 3,11-3,21 (m, 5H), 3,05-3,11 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 0,63-0,75 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,67$ min, $m/z = 476$ $[M+H]^+$.

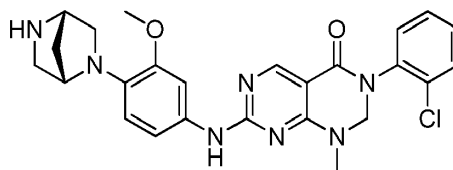
30 Ejemplo 106: 3-(2-clorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,7 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (71,2 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,52 (s, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,93-5,04 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,00-3,09 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 1,26 (s, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 478$ $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 107: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metoxifenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

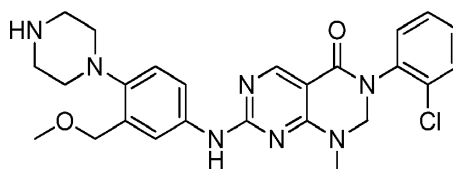
5

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (1S,4S)-5-(4-amino-2-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (67,7 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (68,5 mg, 86 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,49 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 4H), 3,05 (s, 1H), 2,91 (dd, 1H), 1,91 (d, 1H), 1,71 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,69$ min, $m/z = 492$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 108: 3-(2-clorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15



Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

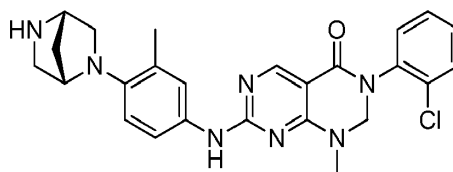
20

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-(metoximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (68,1 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (46,6 mg, 96%). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 4,93-5,07 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 4H), 2,87-2,93 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 109: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metilfenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30



Etapa 1: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-3-metilfenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

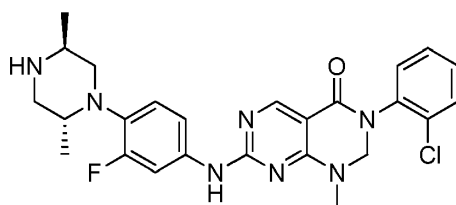
35

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (1S,4S)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (64,3 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (58,8 mg, 83 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,51 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,36-7,54 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 4,92-5,05 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,13-3,20 (m, 4H), 2,98 (dd, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 1,76 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,68$ min, $m/z = 476$ $[M+H]^+$.

40

Ejemplo 110: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

45



Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

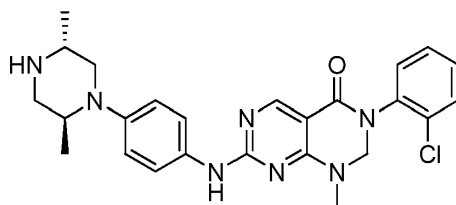
5

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (2*S*,5*R*)-4-(4-amino-2-fluorofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (68,6 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (49,7 mg, 92 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,57 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,95-5,10 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,58 (t, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,89 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,81$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 111: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

15



Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

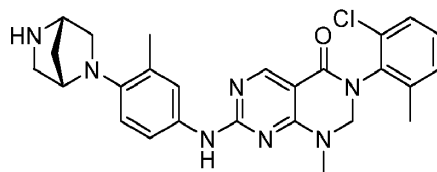
20

La 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) se hizo reaccionar con (2*R*,5*S*)-4-(4-aminofenil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (64,7 mg, 0,212 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (66,1 mg, 100 %). RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4): δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 4,95-5,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 4H), 2,64 (dd, 1H), 2,51 (dd, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,90 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 478$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 112: 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

30



Etapa 1: (1*S*,4*S*)-5-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

35

La 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (60 mg, 0,180 mmoles) se hizo reaccionar con (1*S*,4*S*)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,180 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, 61%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,11 (s ancho, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,45 (t, 1H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 1,86 (t, 1H), 1,42-1,50 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,62$ min, $m/z = 590$ $[M+H]^+$.

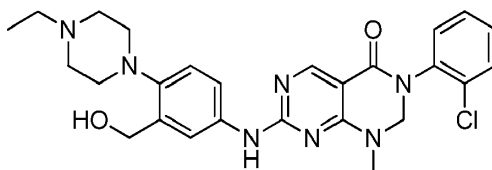
40

Etapa 2: 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-2,3-

dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (1S,4S)-5-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc-butilo* (65 mg, 0,110 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 67%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,39-7,58 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,90 (dd, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,25 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,59 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 490$ [M+H] $^+$.

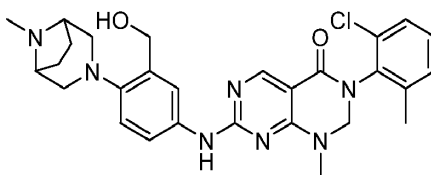
Ejemplo 113: 3-(2-clorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 3-(2-clorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

Una solución de *m*CPBA, pureza de 50% (103 mg, 0,299 mmoles) en diclorometano (0,400 mL) se hizo pasar a través de un separador de fases y se lavó a fondo con diclorometano adicional (0,200 mL). Esta solución se añadió a una suspensión en agitación de 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,249 mmoles) en tolueno anhidro (2 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió base de Hunig (0,131 mL, 0,748 mmoles), seguido de (5-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)metanol (49,9 mg, 0,212 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea (0-100%, acetato de etilo en ciclohexano, KP-NH). El residuo se suspendió en diclorometano (4 mL). El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano de nueva aportación (3 mL). El residuo se suspendió en metanol (1 mL) y agua (10 mL) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (58,3 mg, 46,0 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,85-5,12 (m, 3H), 4,54 (d, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,76-2,88 (m, 4H), 2,40 (q, 2H), 1,03 (t, 3H). RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4): δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54-7,68 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 4,97-5,07 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 4H), 4,64-2,82 (m, 4H), 2,59 (q, 2H), 1,19 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,61$ min, $m/z = 508$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 114: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 3-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo:

3-(2-Cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (60 mg, 0,180 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,180 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (42 mg, 38%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): δ 8,73 (s, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 5,03 (d, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,19-4,42 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,94-3,14 (m, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (s ancho, 4H), 1,50 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,54$ min, $m/z = 620$ [M+H] $^+$.

Etapa 2: 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

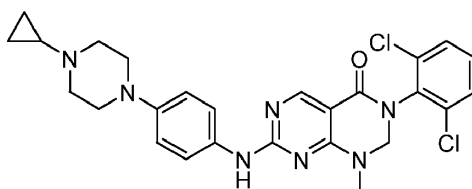
El 3-(4-((6-(2-cloro-6-metilfenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-

(hidroximetil)fenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,068 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (32 mg, 91%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,76 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,91 (dd, 2H), 4,61 (d, 2H), 3,41 (s ancho, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,82 (d, 2H), 2,67 (dd, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,91 (dd, 2H), 1,67 (dd, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 520$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 7-((4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (32 mg, 0,062 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 46%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,69 (s ancho, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (s ancho, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,71-1,92 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115: 7-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 1-ciclopropil-4-(4-nitrofenil)piperazina:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,096 g, 7,77 mmoles), 1-ciclopropilpiperazina (1,00 g, 7,92 mmoles) y carbonato de potasio (1,61 g, 11,65 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (50 mL). El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,11 g, 58%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,47 (t, 4H), 2,80 (t, 4H), 1,70-1,80 (m, 1H), 0,45-0,60 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,51$ min, $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

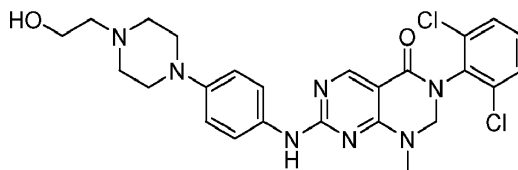
Etapa 2: 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina:

Una suspensión de 1-ciclopropil-4-(4-nitrofenil)piperazina (1,11 g, 4,49 mmoles), polvo de hierro (1,504 g, 26,9 mmoles) y cloruro de amonio (2,161 g, 40,4 mmoles) en una mezcla de metanol (18,54 mL) y agua (3,90 mL) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 70 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se solidificó al reposar (910 mg, 93%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 3,41 (s ancho, 2H), 3,02 (t, 4H), 2,77 (t, 4H), 1,64-1,69 (m, 1H), 0,40-0,51 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,13$ min, $m/z = 218$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 7-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (62 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (60 mg, 41%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,60 (d ancho, 2H), 7,48 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,04 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 1,65 (sep, 1H), 0,39-0,48 (m, 2H), 0,29-0,39 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,79$ min, $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 116: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



5 Etapa 1: 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol:

5 A una suspensión agitada de 1-fluoro-4-nitrobenceno (2 g, 14,17 mmoles) y carbonato de potasio (3,92 g, 28,3 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (10 mL) se le añadió 2-(piperazin-1-il)etanol (2,089 mL, 17,01 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se repartió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se redujeron a vacío. El residuo se trituró en agua (100 mL). El sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó durante 16 horas a vacío y se hizo pasar una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (3,45 g, 97 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,55 (s ancho, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,45$ min, $m/z = 252$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

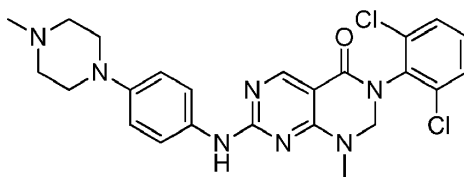
15 Etapa 2: 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanol:

20 Una solución agitada de 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (1,2 g, 4,78 mmoles) en etanol (20 mL) se calentó a 50°C. Se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,254 g, 0,239 mmoles) seguido de adición en porciones de formiato de amonio (1,506 g, 23,88 mmoles) y la suspensión se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de Celite® lavando con etanol (20 mL) de nueva aportación. El etanol se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, 104 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,09 (t, 4H), 3,02 (s ancho, 3H), 2,74 (t, 4H), 2,66 (t, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,13$ min, $m/z = 222$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

30 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanol (63 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (67 mg, 45%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,48 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,42 (t, 1H), 3,53 (q, 2H), 3,02-3,14 (m, 7H), 2,55 (t, 4H), 2,43 (t, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 117: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 Etapa 1: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

45 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,422 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,359 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (143,5 mg, 86%). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

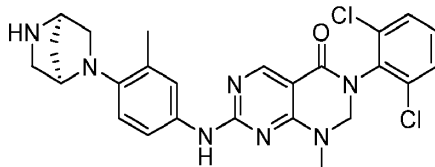
50 Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (44 mg, 0,091 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título (41,2 mg, 91%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,53-7,72 (m, 3H), 7,47 (1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,01-3,14 (m, 7H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,23 (m, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 498$

[M+H]⁺.

Ejemplo 118: 7-((4-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1*H*)-ona

5



Etapas 1: (1*R*,4*R*)-5-(2-metil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

10 Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrotolueno (391 mg, 2,52 mmoles), (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,52 mmoles) y carbonato de potasio (523 mg, 3,78 mmoles) en DMF anhidra (2 mL) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (503 mg, 60%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (s ancho, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,47 (t, 1H), 3,32 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 2H), 1,34-1,57 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,68 min, *m/z* = 334 [M+H]⁺.

20

Etapas 2: (1*R*,4*R*)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

25 Una solución de (1*R*,4*R*)-5-(2-metil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (503 mg, 1,509 mmoles) en metanol (75 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (319 mg, 70%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,13-3,67 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, 1H), 1,82 (dd, 1H), 1,46 (d, 9H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, *m/z* = 304 [M+H]⁺.

30

Etapas 3: (1*R*,4*R*)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo:

35 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1*H*)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (1*R*,4*R*)-5-(4-amino-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (86 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (95 mg, 55%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,20-3,41 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (d, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,40-1,51 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,68 min, *m/z* = 610 [M+H]⁺.

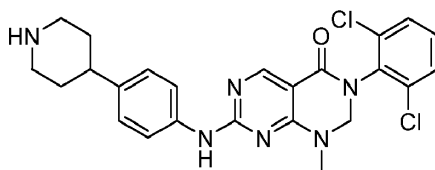
40

Etapas 4: 7-((4-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1*H*)-ona:

45 El (1*R*,4*R*)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,156 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (16 mg, 20%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,62 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,37-7,55 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,74 (d, 1H), 1,57 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, *m/z* = 510 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 119: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1*H*)-ona



Etapa 1: 4-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

- 5 Una suspensión de 1-bromo-4-nitrobenzono (0,205 g, 1,012 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 1,164 mmoles) y carbonato de sodio (0,322 g, 3,04 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (3,5 mL) y agua (0,700 mL) se desgasificó con N₂ durante 5 mins. A la mezcla se le añadió a continuación aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,083 g, 0,101 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min. antes de calentar en un reactor de microondas a 100°C durante 10 mins. El calentamiento se repitió cinco veces más. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre hidrogenocarbonato de sodio saturado (25 mL) y diclorometano (25 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente 0-15% acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (303 mg, 98 %). LCMS (Método C): R_T = 1,53 min, *m/z* = 304 [M]⁻.

Etapa 2: 4-(4-aminofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

- 20 A una solución agitada de 4-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (303,1 mg, 0,996 mmoles) en etanol (3,5 mL) se le añadió cloruro de estaño(II) (944 mg, 4,98 mmoles) y la mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución 4 M de hidróxido de sodio (50 mL) y acetato de etilo (15 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 100 %). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,11 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,08 (s ancho, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,34-2,39 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,07 min, *m/z* = 275 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

- 30 Una suspensión agitada de 4-(4-aminofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (79 mg, 0,253 mmoles) y Pd/C al 10% (33,7 mg, 0,032 mmoles) en etanol (2 mL) se selló, a continuación se colocó a vacío y se cargó con nitrógeno. Esto se repitió dos veces más antes de colocar a y cargar con hidrógeno (desde un balón). La suspensión se agitó durante 5 h. El hidrógeno restante se eliminó a vacío. La mezcla se filtró a través de Celite® lavando con etanol (5 mL) y el producto filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0-10% Metanol en Diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (51,3 mg, 73,3 %). LCMS (Método C): R_T = 0,92 min, *m/z* = 221 [M-Buteno]⁺.

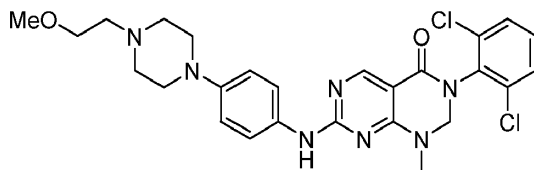
Etapa 4: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

- 40 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,563 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (156 mg, 0,563 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (182 mg, 55%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,58 (d ancho, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,24 (s ancho, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,80 (t ancho, 2H), 2,63 (tt, 1H), 1,83 (d ancho, 2H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,82 min, *m/z* = 583 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 50 El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (182 mg, 0,312 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 16%). RMN H¹ (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,12-3,22 (m, 5H), 2,75 (td, 2H), 2,67 (tt, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,68 (qt, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, *m/z* = 483 [M+H]⁺.

- 55 Ejemplo 120: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



5 Etapa 1: 1-(2-metoxietil)-4-(4-nitrofenil)piperazina:

Una suspensión de 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,00 g, 7,09 mmoles), 1-(2-metoxietil)piperazina (1,02 g, 7,09 mmoles) y carbonato de potasio (1,47 g, 10,63 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 20 mL) se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,10 g, 59%). LCMS (Método C): R_T = 0,51 min, *m/z* = 266 [M+H]⁺.

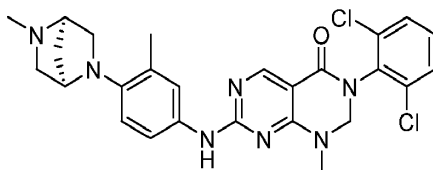
15 Etapa 2: 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina:

Una solución de 1-(2-metoxietil)-4-(4-nitrofenil)piperazina (1g, 3,77 mmoles) en etanol (20 mL) se calentó a 50°C. Agitando, se añadió en porciones formiato de amonio (1,188 g, 18,85 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (650 mg, 73%). LCMS (Método C): R_T = 0,13 min, *m/z* = 236 [M+H]⁺.

25 Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

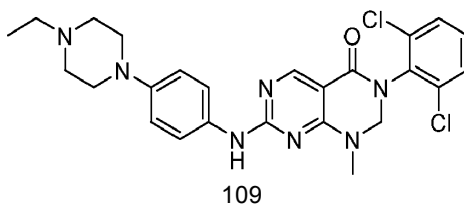
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina (67 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (53 mg, 35%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,62 (d ancho, 2H), 7,48 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,02-3,15 (m, 7H), 2,51-2,62 (m, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, *m/z* = 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 121: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-((1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



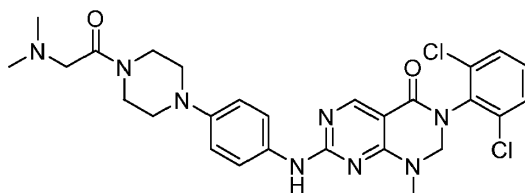
La 7-((4-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (32 mg, 0,063 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 52%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,63 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,35-7,57 (m ancho, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,68 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (d, 1H), 1,69 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, *m/z* = 524 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 122: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



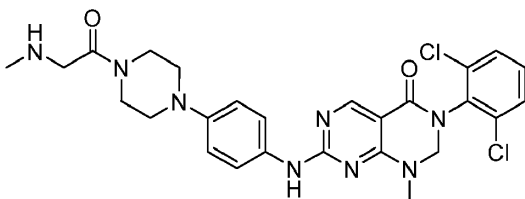
A una suspensión de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (60mg, 0,124 mmoles) y carbonato de potasio (51,4 mg, 0,372 mmoles) en DMF anhidra (2 mL) se le añadió yodoetano (0,012 mL, 0,149 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre salmuera/agua (20 mL) y acetato de etilo (5 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera:agua (4 x 5 mL) 1:1, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100% en ciclohexano, KP-NH) y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (28 mg, 44%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,61 (d ancho, 2H), 7,47 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,01-3,15 (m, 7H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,36 (q, 2H), 1,03 (t, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,75 min, m/z = 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 123: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



A una solución de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (40 mg, 0,083 mmoles), ácido 2-(dimetilamino)acético (8,52 mg, 0,083 mmoles) y N-metilmorfolina (0,036 mL, 0,330 mmoles) en DMF anhidra (1 mL) se le añadió HBTU (37,6 mg, 0,099 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua:salmuera 50:50 (3 x 8 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho KP-NH de 11g, ciclohexano:acetato de etilo:metanol, elución en gradiente de 90:10:0 a 0:100:0 a 0:80:20), se suspendió en éter dietílico y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 64%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,73 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,54-7,74 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,97-3,17 (m, 9H), 2,19 (s, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,75 min, m/z = 569 [M+H]⁺.

Ejemplo 124: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-(2-(metilamino)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (2-(4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-butilo:

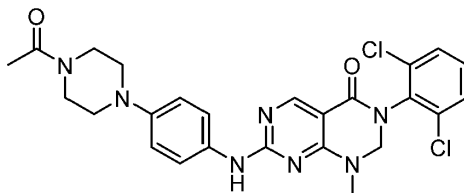
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (40 mg, 0,083 mmoles) se hizo reaccionar con ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (15,62 mg, 0,083 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 123 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 65%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,54 (d ancho, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,93 (d ancho, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,06 (d ancho, 2H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (t, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,41-1,50 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,31 min, m/z = 655 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-(2-(metilamino)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (2-(4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)-

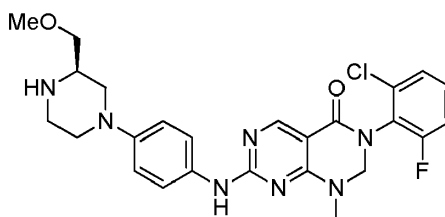
2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,053 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 84%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,73 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,54-7,77 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,60 (s ancho, 2H), 3,55 (s ancho, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,97-3,17 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (s ancho, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,73$ min, $m/z = 555$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



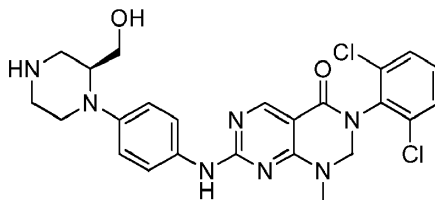
Una suspensión de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (43 mg, 0,089 mmoles) y trietilamina (0,062 mL, 0,444 mmoles) en diclorometano anhidro (1 mL) se enfrió a 0°C. Se añadió anhídrido acético (0,017 mL, 0,178 mmoles) y la solución resultante se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 1 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho KP-NH de 11g, ciclohexano:acetato de etilo:metanol, elución en gradiente de 90:10:0 a 0:100:0 a 0:80:20), se suspendió en éter dietílico y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 62%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,73 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,53-7,77 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,57 (s ancho, 4H), 2,95-3,16 (m, 7H), 2,04 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 1,02$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126: (R)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-(metil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (67 mg, 0,197 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-aminofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,186 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 39 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,42 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,73$ min, $m/z = 482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 127: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (S)-3-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,460 g, 10,4 mmoles) y carbonato de potasio (4,29 g, 31,0 mmoles) se suspendieron en DMF anhidra (10 mL). Se añadió (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,35 g, 10,9 mmoles) y la

mezcla se calentó a 90°C durante 21 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente acetato de etilo al 25-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,99 g, 28,4 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,20-4,46 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 2H), 3,48-3,76 (m, 3H), 3,08-3,30 (m, 3H), 2,86 (s ancho, 1H), 1,50 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,38$ min, $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

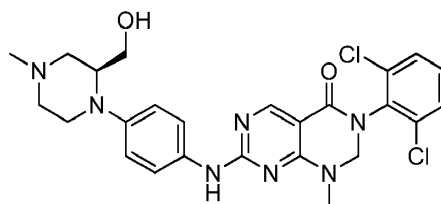
Etapla 2: (S)-4-(4-aminofenil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

(S)-3-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,33 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (aparato H-cube ThalesNano, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, modo lleno de H_2 , disolvente MeOH). El producto bruto se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 10 g, eluyendo con MeOH al 0-20%/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (95 mg, 23%). LCMS (Método C): $R_T = 0,62$ min, $m/z = 308$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 3: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

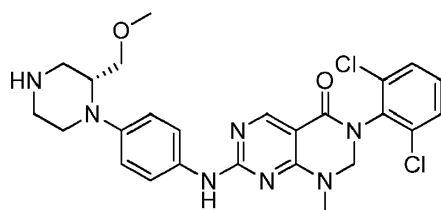
El (S)-4-(4-aminofenil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 0,42 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metilitio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,42 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6 mg, 3%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,71 (t, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,71 (m, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 514$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (52 mg, 0,101 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió formaldehído acuoso (0,015 mL, 0,20 mmoles) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg, 0,51 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 h, a continuación se añadió a un cartucho SCX de 2 g. El cartucho se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH_3/MeOH 2 M para proporcionar un cristal. Éste se suspendió en éter y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 54%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,67 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,59 (s ancho, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,74$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapla 1: (R)-3-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,056 g, 7,49 mmoles) y carbonato de potasio (3,10 g, 22,5 mmoles) se suspendieron en

DMF anhidra (10 mL). Se añadió (R)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 7,86 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 21 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (0,69 g, 27,3 %). LCMS (Método C): R_T = 1,38 min, *m/z* = 338 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-3-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El (R)-3-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,28 mmoles) se disolvió en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (61,3 mg, 1,53 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (0,105 mL, 1,67 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró a vacío y se sometió a cromatografía (cartucho de Si Isolera de 25 g; eluyendo con EtOAc al 0-50%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (281 mg, 63%). LCMS (Método C): R_T = 1,67 min, *m/z* = 352 [M+H]⁺.

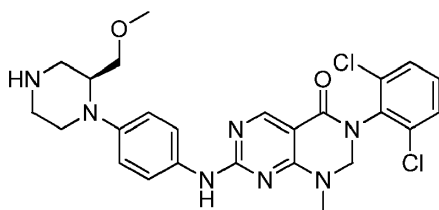
Etapa 3: (R)-4-(4-aminofenil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El (R)-3-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,77 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, Lleno de H₂, disolvente MeOH). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto en forma de un cristal de color amarillo (280 mg, 113%), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,83 min, *m/z* = 322 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (R)-4-(4-aminofenil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 30%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,69 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,98 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, *m/z* = 528 [M+H]⁺.

Ejemplo 130: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (S)-3-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El (S)-3-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (470 mg, 1,39 mmoles) se disolvió en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (61,3 mg, 1,53 mmoles) se le añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (0,105 mL, 1,67 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a continuación a vacío y se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 25 g; eluyendo con EtOAc al 0-50%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (380 mg, 78%). LCMS (Método C): R_T = 1,67 min, *m/z* = 352 [M+H]⁺.

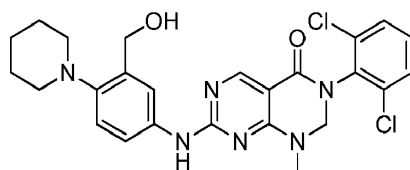
Etapa 2: (S)-4-(4-aminofenil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

El (S)-3-(metoximetil)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,28 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, modo lleno de H₂, disolvente MeOH). El producto bruto se sometió a cromatografía (Isolera cartucho de Si de 10 g; eluyendo con MeOH al 0-20%/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (90 mg, 22%). LCMS (Método C): R_T = 0,82 min, *m/z* = 322 [M+H]⁺.

Etapa 3: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

5 (S)-4-(4-aminofenil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (62 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12 mg, 6%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,98 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, m/z = 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



15

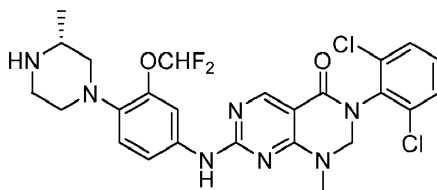
Etapa 1: (5-amino-2-(piperidin-1-il)fenil)metanol:

El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL) y se añadió piperidina (0,644 mL, 6,50 mmoles) se le añadió seguido de DIPEA (2,272 mL, 13,0 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado de color amarillo resultante se recogió mediante filtración. Éste se disolvió en etanol (10,0 mL) y se añadió borohidruro de sodio (0,336 g, 8,87 mmoles). La solución resultante se agitó durante 30 min, a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de lana de algodón, a continuación se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (410 mg, 34%), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,25 min, m/z = 207 $[M+H]^+$.

30 Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

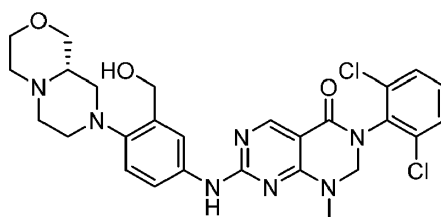
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (300 mg, 0,084 mmoles) se suspendió en tolueno (5 mL) y se añadió mCPBA (291 mg, 0,93 mmoles) se le añadió en forma de una solución en DCM (3 mL) a RT. Al cabo de 15 minutos se añadió DIPEA (0,44 mL, 2,53 mmoles), seguido de (5-amino-2-(piperidin-1-il)fenil)metanol (174 mg, 0,84 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 16 h, a continuación se concentró a vacío y se formó el azeotropo con acetato de etilo. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-5%/EtOAc) para proporcionar un cristal. Éste se suspendió en éter dietílico y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (271 mg, 63%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,69 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,04 (s ancho, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,51 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,97 min, m/z = 513 $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 132: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometoxi)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



50 Etapa 1: 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoceno:

- Una suspensión de 2-bromo-5-nitrofenol (1,00 g, 4,59 mmoles), clorodifluoroacetato de etilo (0,581 mL, 4,59 mmoles) y carbonato de potasio (0,634 g, 4,59 mmoles) en DMF anhidra (10,35 mL) se calentó a 70°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua:salmuera 50:50 (3 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, ciclohexano: acetato de etilo, elución en gradiente de 100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (920 mg, 75%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,66 (t, 1H).
- 5
- 10 Etapa 2: (R)-4-(2-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:
- Una suspensión de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoceno (400 mg, 1,492 mmoles), (R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (299 mg, 1,492 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (48,1 mg, 0,149 mmoles) y carbonato de potasio (309 mg, 2,239 mmoles) en DMSO anhidro (2 mL) se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, a continuación a 120°C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50:50 agua:salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se solidificó al reposar (320 mg, 55%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,98 (d ancho, 1H), 3,51 (ddd, 1H), 3,44 (dt, 1H), 3,28 (td, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,85 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,31 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,87 min, *m/z* = 410 [M+Na]⁺.
- 15
- 20
- 25 Etapa 3: (R)-4-(4-amino-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:
- Una solución de (R)-4-(2-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,826 mmoles) en metanol (50 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 40 bar, temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (262 mg, 89%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75-6,83 (m, 1H), 6,37-3,60 (m, 3H), 4,30 (s ancho, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,23 (td, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,98 (dt, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,58 (td, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,54 min, *m/z* = 358 [M+H]⁺.
- 30
- 35 Etapa 4: (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:
- La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (88 mg, 47%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,16 (d ancho, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,33 (s ancho, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,08-3,33 (m, 6H), 2,83 (dd, 1H), 2,65 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,96 min, *m/z* = 664 [M+H]⁺.
- 40
- 45 Etapa 5: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometoxi)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:
- El (R)-4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(difluorometoxi)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (88 mg, 0,132 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (27 mg, 36%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,95 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,07 (d, 2H), 2,75-2,94 (m, 3H), 2,43-2,58 (m, 1H), 2,23 (t, 1H), 0,98 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,93 min, *m/z* = 564 [M+H]⁺.
- 50
- 55 Ejemplo 133: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (S)-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-5-nitrobenzaldehído:

- 5 Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (400 mg, 2,365 mmoles), (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (336 mg, 2,365 mmoles) [preparada como se describe para el enantiómero R en J. Med. Chem., 2012, 55(12), 5887-5900, pero utilizando el enantiómero opuesto de la sustancia de partida] y carbonato de potasio (490 mg, 3,55 mmoles) en DMF anhidra (2,5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de 50 g de sílice, ciclohexano:acetato de etilometanol, elución en gradiente de 90:10:0 a 0:100:0 a 0:80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (506 mg, 73%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 10,09 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,25-3,47 (m, 3H), 3,20 (dt, 1H), 2,79-2,93 (m, 2H), 2,74 (dt, 1H), 2,43-2,68 (m, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,48 min, m/z = 292 [M+H]⁺.

Etapa 2: (S)-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-5-nitrofenil)metanol:

- 20 Una solución de (S)-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-5-nitrobenzaldehído (506 mg, 1,737 mmoles) en THF anhidro (3217 µl) se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (65,7 mg, 1,737 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos, a continuación se sofocó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (390 mg, 77%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,72-4,86 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,31 (t, 1H), 3,01-3,23 (m, 3H), 2,98 (dt, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,72 (dt, 1H), 2,42-2,67 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,26 min, m/z = 294 [M+H]⁺.

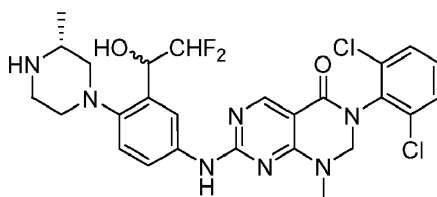
Etapa 3: (S)-5-amino-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)fenil)metanol:

- 30 Una solución de (S)-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-5-nitrofenil)metanol (390 mg, 1,330 mmoles) en metanol (40 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 30 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min) con dos pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (296 mg, 85%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,03 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,71 (td, 2H), 3,61 (s ancho, 2H), 3,29 (dd, 1H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,86 (dt, 1H), 2,78 (dt, 1H), 2,70 (dt, 1H), 2,37-2,61 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,21 min, m/z = 264 [M+H]⁺.

Etapa 4: (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 40 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con (S)-5-amino-2-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)fenil)metanol (75 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (35 mg, 22%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,48-4,61 (m, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,07-3,18 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,70-2,85 (m, 3H), 2,65 (d, 1H), 2,19-2,42 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,72 min, m/z = 570 [M+H]⁺.

- 50 Ejemplo 134: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-4-((R)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (2R)-4-(2-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-4-nitro-fenil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 En atmósfera de N₂, se añadió CsF (10 mg, 0,07 mmoles) a una solución de (R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,86 mmoles) y (difluorometil)trimetilsilano (0,81 mL, 5,72 mmoles) en 10 mL de DMF, a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió una solución de TBAF (5,7 ml, 1 M en THF), y la mezcla completa se agitó durante otra hora. Después de la extracción con Et₂O y H₂O, la fase orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO₄ anhidro.
- 10 Después de filtrar la solución y evaporar el disolvente a vacío, el residuo se sometió a cromatografía para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 78%).

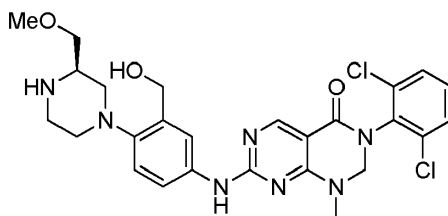
Etapa 2: (2R)-4-(4-amino-2-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 El (2R)-4-(2-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,747 mol) se hidrógeno con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min). La solución se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,27g, 97%).

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-4-((R)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

- 20 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (191 mg, 0,538 mmoles) se hizo reaccionar con (2R)-4-(4-amino-2-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (183 mg, 0,512 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (154 mg, 52%). LCMS (Método C): R_T = 0,78 min, m/z = 578 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



30 Etapa 1: (R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1g, 5,91 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1g, 4,34 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 21 para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 79%).

Etapa 2: (R)-4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 El (R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,27 g, 0,712 moles) se hizo reaccionar con borohidruo de sodio (0,032 g, 0,854 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 21 para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 88%).

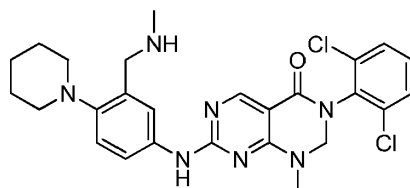
Etapa 3: (R)-4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

- 45 El (R)-4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,24 g, 0,63 mmoles) se hidrógeno utilizando un aparato H-cube (cartucho de Pd/C al 10%, lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min). La solución se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 95%).

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-Diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido [4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (244 mg, 0,687 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 52%). RMN H^1 (400 MHz, MeOD): δ 8,52 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,00 (d, 1H), 1,84 (d, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 558$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 136: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



15 Etapa 1: 5-nitro-2-(piperidin-1-il)benzaldehído:

El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL) y se añadió piperidina (0,64 mL, 6,50 mmoles), seguido de DIPEA (2,27 mL, 13,0 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 94%) en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 1,59$ min, $m/z = 235$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: N-metil-1-(5-nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)metanamina:

25 El 5-nitro-2-(piperidin-1-il)benzaldehído (250 mg, 1,067 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (108 mg, 1,281 mmoles) seguido de metilamina (2M en THF, 0,640 mL, 1,281 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (48,5 mg, 1,281 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche (se permitió que regresara a temperatura ambiente). Se añadió una gota de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aciduló con HCl. La solución resultante se añadió a un cartucho SCX de 5 g y se lavó con MeOH, a continuación se eluyó con NH_3 2 M/MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (245 mg, 92%). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 250$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: metil(5-nitro-2-(piperidin-1-il)encil)carbamato de *tert*-butilo:

35 Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (236 mg, 1,081 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió a N-metil-1-(5-nitro-2-(piperidin-1-il)encil)metanamina (245 mg, 0,983 mmoles). Se añadió trietilamina (0,274 mL, 1,965 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó con agua y la capa orgánica se recogió utilizando un cartucho separador de fases y se concentró para proporcionar el compuesto del título (344 mg, 99%) en forma de un cristal. LCMS (Método C): $R_T = 2,05$ min, $m/z = 350$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 5-Amino-2-(piperidin-1-il)encil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

45 El metil(5-nitro-2-(piperidin-1-il)encil)carbamato de *tert*-butilo (344 mg, 0,98 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (306 mg, 96%) en forma de un jarabe de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 1,03$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$.

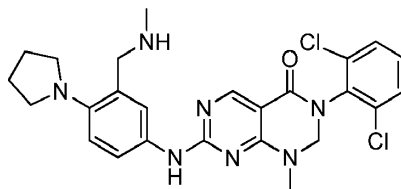
Etapa 5: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

55 El 5-amino-2-(piperidin-1-il)encil(metil)carbamato de *tert*-butilo (71,9 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,76 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,64 (m, 4H), 1,52 (m, 2H).

LCMS (Método C): $R_T = 1,13$ min, $m/z = 526$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 137: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona

5



Etapa 1: (5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)metanol:

10 El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL) y pirrolidina (0,54 mL, 6,50 mmoles), seguido de DIPEA (2,27 mL, 13,0 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,30 g, 99%) en forma de un sólido de color amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 1,34$ min, $m/z = 221$ $[M+H]^+$.

15

Etapa 2: N-metil-1-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)metanamina:

20 El (5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)metanol (235 mg, 1,07 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (108 mg, 1,281 mmoles) seguido de metilamina (2M en THF, 0,640 mL, 1,281 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (48,5 mg, 1,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche (se dejó que retornara a temperatura ambiente). Se añadió una gota de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aciduló con HCl. La solución resultante se añadió a un cartucho SCX 5 g y se lavó con MeOH, a continuación se eluyó $NH_3/MeOH$ 2 M para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (240 mg, 96%). LCMS (Método C): $R_T = 0,61$ min, $m/z = 236$ $[M+H]^+$.

25

Etapa 3: metil(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)encil)carbamato de terc-butilo:

30 Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (236 mg, 1,08 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió a N-metil-1-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)encil)metanamina (235 mg, 1,00 mmoles). Se añadió trietilamina (0,274 mL, 1,965 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó con agua y la capa orgánica se recogió utilizando un cartucho separador de fases y se concentró para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 99%) en forma de un cristal. LCMS (Método C): $R_T = 1,84$ min, $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

35 Etapa 4: 5-amino-2-(pirrolidin-1-il)encil(metil)carbamato de terc-butilo:

40 El metil(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)encil)carbamato de terc-butilo (333 mg, 0,99 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (312 mg, 102%) en forma de un jarabe de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 0,91$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

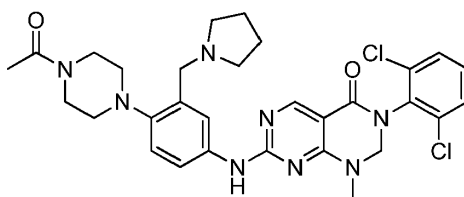
40

Etapa 5: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

45 El 5-amino-2-(pirrolidin-1-il)encil(metil)carbamato de terc-butilo (69 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 50%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,70 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,86 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,96$ min, $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

50

Ejemplo 138: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 1-(4-(4-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piperazin-1-il)etanona:

5 El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (296 mg, 1,07 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (108 mg, 1,28 mmoles) seguido de pirrolidina (0,11 mL, 1,28 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (48,5 mg, 1,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche (se dejó que retornara a temperatura ambiente). Se añadió una gota de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aciduló con HCl. La solución resultante se
10 añadió a un cartucho SCX de 5 g y se lavó con MeOH, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (212 mg, 60%). LCMS (Método C): R_T = 0,25 min, m/z = 333 [M+H]⁺.

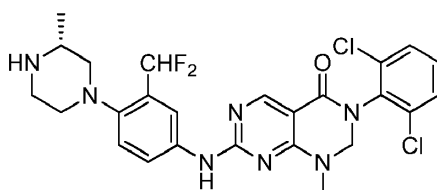
Etapa 2: 1-(4-(4-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piperazin-1-il)etanona:

15 La 1-(4-(4-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piperazin-1-il)etanona (205 mg, 0,61 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 106%) en forma de un jarabe de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,24 min, m/z = 303 [M+H]⁺.

Etapa 3: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

20 La 1-(4-(4-Amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piperazin-1-il)etanona (68 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) como se describe en el ejemplo 131 para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 1%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,77 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,70 (m, 4H); una señal oscurecida en su mayor parte por el disolvente a 2,50, se supuso que era 4H. LCMS (Método C): R_T = 0,90
30 min, m/z = 609 [M+H]⁺.

Ejemplo 139: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 Etapa 1: (R)-4-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

40 Una solución de (R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5g, 1,43 mmoles) y DAST (0,6g, 3,72 mmoles) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage para proporcionar el compuesto del título (0,43g, 81 %). LCMS (Método A) R_T = 0. 1,65 min, m/z = 372 [M+H]⁺.

45 Etapa 2: (R)-4-(4-amino-2-(difluorometil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

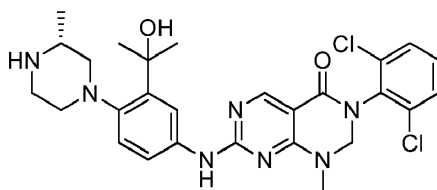
Una solución de (R)-4-(2-(difluorometil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,8 mmoles) en metanol (30 mL) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H₂]. El disolvente se eliminó a vacío para
50 proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (270 mg, 97 %). LCMS (Método A): R_T =

1,65 min, $m/z = 342 [M+H]^+$.

Etapa 3: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (183 mg, 0,516 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,47 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (121 mg, 47%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,11 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,93$ min, $m/z = 548 [M+H]^+$.

Ejemplo 140: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido [4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (R)-4-(2-(etoxicarbonil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (2,13 g, 10 mmoles), (R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 10 mmoles) y carbonato de potasio (2,1 g, 15 mmoles) en DMF anhidra (20 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (100 ml). El acetato de etilo se separó y se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y se redujo a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 71 %). LCMS (Método A): $R_T = 1,83$ min, $m/z = 394 [M+H]^+$.

Etapa 2: (R)-4-(4-amino-2-(etoxicarbonil)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (R)-4-(2-(etoxicarbonil)-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,27 mmoles) en metanol (30 ml) se hizo pasar a través de un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd-C al 10% con las siguientes configuraciones [flujo de 1 ml/min, 40°C, modo lleno de H_2]. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (425 mg, 92 %). LCMS (Método A) $R_T = 1,2$ min, $m/z = 364 [M+H]^+$.

Etapa 3: (R)-4-(4-amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

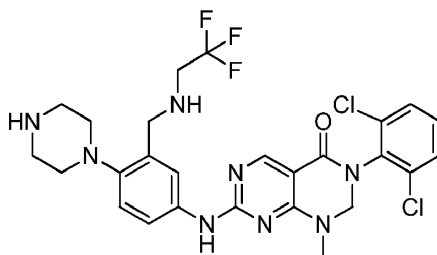
A una solución de (R)-4-(4-amino-2-(etoxicarbonil) fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 2,2 mmoles) en THF seco (30 mL) a 0°C en nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de metilo bromuro de magnesio en THF (1,4M, 7,26 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se sofocó con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía biotage para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 20,8 %). LCMS (Método A): $R_T = 0,86$ min, $m/z = 350 [M+H]^+$.

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (178 mg, 0,501 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 4,77 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 9,8%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,2-3,05 (m, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,15 (d, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 556 [M+H]^+$.

Ejemplo 141: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)amino)-2,3-

dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



5 Etapa 1: 4-(2-(clorometil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

El 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 2,67 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL). Trietilamina (1,859 mL, 13,3 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,624 mL, 8,00 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (25 g de Si; eluyendo con EtOAc al 0-100%/ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 43%) en forma de un jarabe de color amarillo que se cristalizó (rosetas de color amarillo) al reposar. LCMS (Método C): R_T = 1,86 min, *m/z* = 356 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: 4-(4-nitro-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

El 4-(2-(clorometil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,562 mmoles) se suspendió en una mezcla de 2,2,2-trifluoroetilamina (0,5 mL, 6,37 mmoles), DIPEA (0,196 mL, 1,124 mmoles) y DMF (0,5 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche, a continuación se concentró a vacío (se formó el azeotropo con tolueno x3). El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a continuación se concentró para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 77%) en forma de un aceite de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 1,82 min, *m/z* = 418 [M+H]⁺.

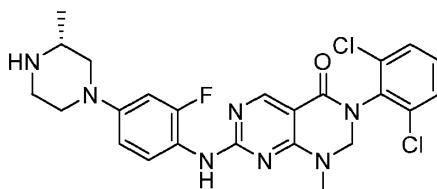
25 Etapa 3: 4-(4-amino-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

El 4-(4-nitro-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,43 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 75%) en forma de un cristal de color pardo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,92 min, *m/z* = 389 [M+H]⁺.

30 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)-3-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 4-(4-amino-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metil)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 8%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,76 (m, 8H). LCMS (Método C): R_T = 0,84 min, *m/z* = 595 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 142: (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



45 Etapa 1: (*R*)-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

Una suspensión de 2,4-difluoro-1-nitrobenzoceno (0,827 mL, 7,54 mmoles), (*R*)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-

butilo (1,511 g, 7,54 mmoles) y carbonato de potasio (1,564 g, 11,31 mmoles) en DMSO anhidro (6 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua:salmuera 50:50 (3 x 40 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (911 mg, 36%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (t, 1H), 6,40-6,56 (m, 2H), 4,26-4,40 (m, 1H), 3,93 (dt, 1H), 3,70 (dtd, 1H), 3,57 (ddd, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H), 3,16 (ddd, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,71 min, m/z = 340 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-4-(4-amino-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

Una solución de (R)-4-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (911 mg, 2,68 mmoles) en metanol (60 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 30 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min) con tres pases. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color azul (690 mg, 83%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,54 (ddd, 1H), 4,24-4,38 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 1H), 3,46 (s ancho, 2H), 3,09-3,34 (m, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,61 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,34 min, m/z = 310 [M+H]⁺.

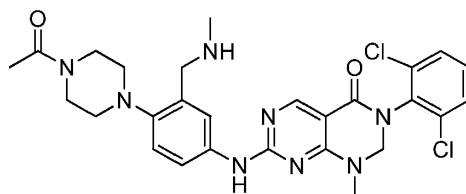
Etapa 3: (R)-4-(4-((6-(2,6-didorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,566 mmoles) se hizo reaccionar con (R)-4-(4-amino-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (175 mg, 0,566 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (104 mg, 30%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,34 (s ancho, 1H), 3,95 (td, 1H), 3,46 (d ancho, 1H), 3,18-3,36 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,74 (td, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,80 min, m/z = 616 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El ((R)-4-(4-((6-(2,6-didorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (104 mg, 0,169 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (55 mg, 63%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 6,66-6,86 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,86-3,06 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,02 (d, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,81 min, m/z = 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 143: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-didorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído:

2-Fluoro-5-nitrobenzaldehído (1,00 g, 5,91 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL) y se añadió 1-(piperazin-1-il)etanona (0,83 g, 6,50 mmoles), seguido de DIPEA (2,27 mL, 13,0 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a vacío. El residuo se secó fomando el azeotropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título (1,20 g, 73%) en forma de un jarabe de color amarillo que cristalizó parcialmente al reposar. LCMS (Método C): R_T = 0,95 min, m/z = 278 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(4-(2-((metilamino)metil)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanona:

El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (296 mg, 1,07 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (108 mg, 1,281 mmoles) seguido de metilamina (2M en THF, 0,640 mL, 1,281 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (48,5 mg, 1,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche (se dejó que retornara a temperatura ambiente). Se añadió una gota de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aciduló con HCl. La solución resultante se añadió a un cartucho SCX de 5 g y se lavó con MeOH, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (256 mg, 82%). LCMS (Método C): R_T = 0,26 min, m/z = 293 [M+H]⁺.

10 Etapa 3: 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (236 mg, 1,08 mmoles) en DCM (5 mL) se le añadió a 1-(4-(2-((metilamino)metil)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanona (250 mg, 0,85 mmoles). Se añadió trietilamina (0,274 mL, 1,965 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó con agua y la capa orgánica se recogió utilizando un cartucho separador de fases y se concentró para proporcionar el compuesto del título (334 mg, 92%) en forma de un cristal. LCMS (Método C): R_T = 1,41 min, m/z = 393 [M+H]⁺.

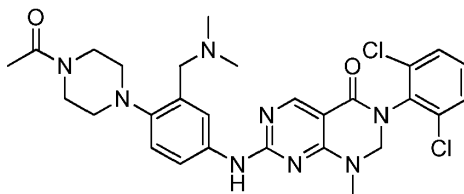
15 Etapa 4: El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-aminobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo

20 El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (332 mg, 0,85 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 98%) en forma de un jarabe de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,77 min, m/z = 363 [M+H]⁺.

25 Etapa 5: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

30 El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-aminobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,67 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,83 min, m/z = 569 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 144: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 Etapa 1: 1-(4-(2-((dimetilamino)metil)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanona:

45 El 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (296 mg, 1,07 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió bicarbonato de sodio (108 mg, 1,281 mmoles) seguido de dimetilamina (2M en THF, 0,640 mL, 1,281 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h a 70°C, a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (48,5 mg, 1,28 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche (se dejó que retornara a temperatura ambiente). Se añadió una gota de agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aciduló con HCl. La solución resultante se añadió a un cartucho SCX de 5 g y se lavó con MeOH, a continuación se eluyó con NH₃/MeOH 2 M para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal (198 mg, 61%). LCMS (Método C): R_T = 0,26 min, m/z = 307 [M+H]⁺.

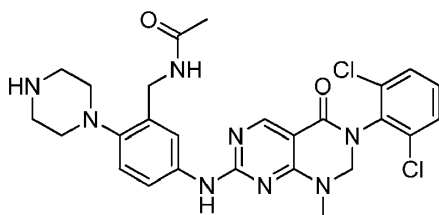
50 Etapa 2: 1-(4-(4-amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)piperazin-1-il)etanona:

55 La 1-(4-(2-((dimetilamino)metil)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanona (190 mg, 0,62 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 94%) en forma de un jarabe de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,23 min, m/z = 277 [M+H]⁺.

Etapa 3: 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La 1-(4-(4-Amino-2-((dimetilamino)metil)fenil)piperazin-1-il)etanona (62 mg, 0,22 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (80 mg, 0,22 mmoles) como se describe en el ejemplo 131 para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 25%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (s ancho, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,04 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,83 min, m/z = 583 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145: N-(5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piperazin-1-il)encil)acetamida



Etapa 1: 4-(2-(aminometil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

El 4-(2-(clorometil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,56 mmoles) se suspendió en una mezcla de metanol (2 mL) e hidróxido de amonio (2 mL). La mezcla se agitó durante la noche, a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho Si de 10 g; eluyendo con acetato de etilo al 0-100%/ciclohexano a continuación metanol al 0-10%/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 50%) en forma de un cristal que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,90 min, m/z = 337 $[M+H]^+$.

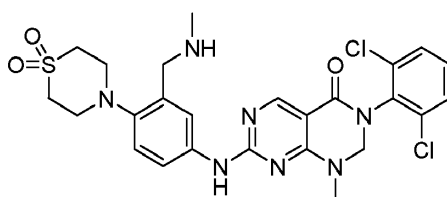
Etapa 2: 4-(2-(acetamidometil)-4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

El 4-(2-(aminometil)-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,27 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL). Se añadió trietilamina (0,09 mL, 0,67 mmoles), seguido de anhídrido acético (0,038 mL, 0,40 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentró. El residuo se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 79%) en forma de un aceite de color amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 0,79 min, m/z = 349 $[M+H]^+$.

Etapa 3: N-(5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piperazin-1-il)encil)acetamida:

El 4-(2-(acetamidometil)-4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 23%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,84 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 1,89 (s, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,72 min, m/z = 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5-nitrobenzaldehído:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (2 g, 11,83 mmoles), 1,1-dioxido de tiomorfolina (1,599 g, 11,83 mmoles) y carbonato de potasio (2,452 g, 17,74 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se suspendió en una solución de HCl 1M (50 mL), se aisló mediante filtración, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,68 g, 80%). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,11 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,95$ min, $m/z = 285$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1,1-dioxido de 4-(2-((metilamino)metil)-4-nitrofenil)tiomorfolina:

A una suspensión de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5-nitrobenzaldehído (800 mg, 2,81 mmoles) y bicarbonato de sodio (473 mg, 5,63 mmoles) en metanol (6 mL) se le añadió metilamina (2M en metanol, 1,688 mL, 3,38 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a continuación a 0°C antes de la adición de borohidruro de sodio (128 mg, 3,38 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron metilamina (2M en metanol, 0,492 mL, 0,985 mmoles) y borohidruro de sodio (38,8 mg, 1,688 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con unas pocas gotas de agua a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL) y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 59%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 4H), 3,20-3,29 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,36$ min, $m/z = 300$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5-nitrobenzil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de 1,1-dioxido de 4-(2-((metilamino)metil)-4-nitrofenil)tiomorfolina (500 mg, 1,670 mmoles) y trietilamina (0,512 mL, 3,67 mmoles) en THF anhidro (5 mL) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,427 mL, 1,837 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se sometieron a cromatografía (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (350 mg, 53%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 (dd, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,53 (s ancho, 2H), 3,49 (dd, 4H), 3,26 (dd, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,52 (s ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,43$ min, $m/z = 400$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 5-amino-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

Una solución de 2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5-nitrobenzil(metil)carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,876 mmoles) en metanol (40 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 20 bar H_2 , temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (260 mg, 80%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,99 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,47 (s ancho, 1H), 4,47 (s ancho, 2H), 3,62 (s ancho, 2H), 3,24-3,36 (m, 4H), 3,11-3,24 (m, 4H), 2,70-2,90 (m ancho, 3H), 1,39-1,56 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,80$ min, $m/z = 370$ $[M+H]^+$.

Etapa 5: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

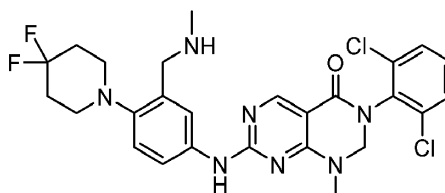
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,423 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzil(metil)carbamato de *terc*-butilo (156 mg, 0,423 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (170 mg, 59%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,54 (s ancho, 2H), 3,30-3,43 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,70-2,90 (m ancho, 3H), 1,47 (s ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,46$ min, $m/z = 676$ $[M+H]^+$.

Etapa 6: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(1,1-dioxidotiomorfolino)benzil(metil)carbamato de *terc*-butilo (170 mg, 0,251 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino

(121 mg, 84%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,29-3,33 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,83$ min, $m/z = 576$ $[M+H]^+$.

- 5 Ejemplo 147: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 10 Etapa 1: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrobenzaldehído:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmoles), hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (0,932 g, 5,91 mmoles) y carbonato de potasio (1,635 g, 11,83 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,52 g, 95%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,09 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,41 (dd, 4H), 2,17-2,34 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 1,47$ min, $m/z = 271$ $[M+H]^+$.

20

- Etapa 2: 1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrofenil)-N-metilmetanamina:

A una suspensión de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (700 mg, 2,59 mmoles) y bicarbonato de sodio (435 mg, 5,18 mmoles) en metanol (5 mL) se le añadió metilamina (2M en metanol, 1,554 mL, 3,11 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se enfrió a 0°C antes de la adición de borohidruro de sodio (118 mg, 3,11 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó con unas pocas gotas de agua a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL) y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar (611 mg, 83%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,18 (dd, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (tt, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,74$ min, $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

30

- Etapa 3: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrobenzil(metil)carbamato de terc-butilo:

A una solución de 1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrofenil)-N-metilmetanamina (611 mg, 2,142 mmoles) y trietilamina (0,657 mL, 4,71 mmoles) en THF anhidro (6 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,547 mL, 2,356 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (850 mg, rendimiento cuantitativo). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (dd, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,39-4,60 (m ancho, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,75-2,94 (m ancho, 3H), 2,08-2,26 (m, 4H), 1,38-1,59 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,85$ min, $m/z = 386$ $[M+H]^+$.

45

- Etapa 4: 5-amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzil(metil)carbamato de terc-butilo:

Una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitrobenzil(metil)carbamato de terc-butilo (850 mg, 2,205 mmoles) en metanol (60 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 20 bar H_2 , temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (670 mg, 85%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,96 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,49 (d ancho, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,88 (t, 4H), 2,80 (d, 3H), 1,98-2,18 (m, 4H), 1,36-1,56 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,26$ min, $m/z = 356$ $[M+H]^+$.

55

- Etapa 5: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(4,4-

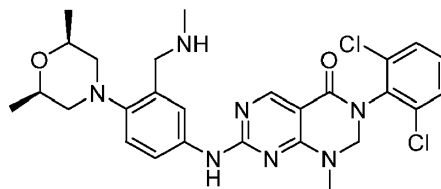
difluoropiperidin-1-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (101 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 64%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,55 (d ancho, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,33-7,43 (m ancho, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,54 (d ancho, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 4H), 2,71-2,90 (m ancho, 3H), 2,00-2,21 (m, 4H), 1,35-1,57 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,91 min, m/z = 662 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 7-((4-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,181 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (94 mg, 92%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 1,05 min, m/z = 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrobenzaldehído:

Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (2 g, 11,83 mmoles), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (1,362 g, 11,83 mmoles) y carbonato de potasio (2,452 g, 17,74 mmoles) en DMF anhidra (20 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,94 g, 94%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,07 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,85-3,99 (m, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,82 (dd, 2H), 1,25 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 1,43 min, m/z = 265 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrofenil)-*N*-metilmetanamina:

A una suspensión de 2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrobenzaldehído (800 mg, 3,03 mmoles) y bicarbonato de sodio (509 mg, 6,05 mmoles) en metanol (6 mL) se le añadió metilamina (2M en metanol, 1,816 mL, 3,63 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C antes de la adición de borohidruro de sodio (137 mg, 3,63 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó con una pocas gotas de agua a continuación se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (20 mL), se lavó con salmuera (20 mL) y se pasó a través de un separador de fases. La fase orgánica se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (880 mg, rendimiento cuantitativo). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,79-3,93 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,53 (dd, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,23 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,62 min, m/z = 280 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de 1-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrofenil)-*N*-metilmetanamina (880 mg, 3,15 mmoles) y trietilamina (0,966 mL, 6,93 mmoles) en THF anhidro (9 mL) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,805 mL, 3,47 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a

70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,06 g, 89%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,11 (dd, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 3,85 (s ancho, 2H), 2,72-3,03 (m, 5H), 2,54 (t, 2H), 1,41-1,59 (m, 9H), 1,23 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 1,87$ min, $m/z = 380 [M+H]^+$.

5 Etapa 4: 5-amino-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

Una solución de 2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,06 g, 2,79 mmoles) en metanol (60 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 20 bar H_2 , temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (840 mg, 86%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,93 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,50 (d ancho, 1H), 4,40-4,58 (m, 2H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,54 (s ancho, 2H), 2,61-2,88 (m, 5H), 2,41 (t, 2H), 1,37-1,55 (m, 9H), 1,18 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 1,08$ min, $m/z = 350 [M+H]^+$.

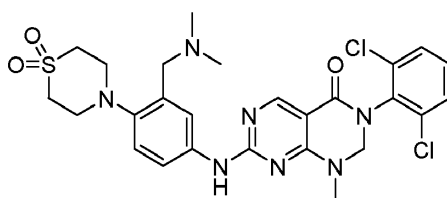
15 Etapa 5: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (99 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (109 mg, 59%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (s, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,54 (d ancho, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,32-7,42 (m ancho, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,08 (d ancho, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (d ancho, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,67-2,91 (m, 5H), 2,46 (t, 2H), 1,35-1,56 (m, 9H), 1,20 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 1,88$ min, $m/z = 656 [M+H]^+$.

25 Etapa 6: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

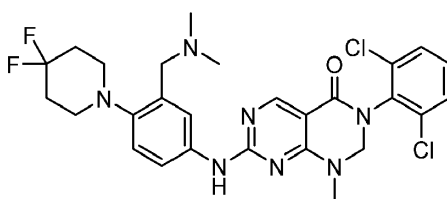
El 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (109 mg, 0,166 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (64 mg, 69%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,78 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (sep, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,94 (d, 2H), 2,24-2,38 (m, 5H), 1,10 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,97$ min, $m/z = 556 [M+H]^+$.

35 Ejemplo 149: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-(1,1-dioxidotiormorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (66 mg, 0,114 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 86%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,85 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,32-3,39 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,85$ min, $m/z = 590 [M+H]^+$.

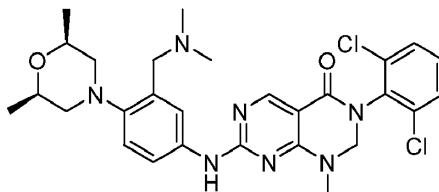
Ejemplo 150: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



50

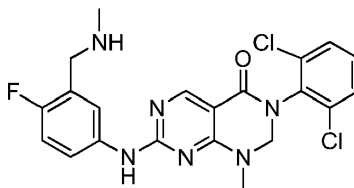
La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (45 mg, 0,80 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 69%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,82 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92-3,04 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,01-2,17 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 1,07$ min, $m/z = 576$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 151: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (35 mg, 0,63 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 33%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,74 (sep, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,10 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,99$ min, $m/z = 570$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-fluoro-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapas 1: 2-fluoro-5-nitrobenzil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1 g, 5,91 mmoles) se disolvió en metilamina (2 M en metanol, 3,25 mL, 6,50 mmoles) y etanol (7 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (0,447 g, 11,83 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 h, a continuación se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera a continuación se concentró hasta un aceite de color amarillo. Éste se disolvió en diclorometano (15 mL) y se añadió DIPEA (1,343 mL, 7,69 mmoles), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,42 g, 6,50 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante la noche a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 25 g; eluyendo con EtOAc al 0-50%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título (0,90 g, 54%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,66$ min, $m/z = 185$ $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Etapas 2: 5-amino-2-fluorobencil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

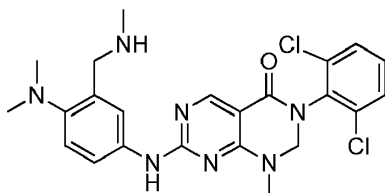
El 2-fluoro-5-nitrobenzil(metil)carbamato de *tert*-butilo (180 mg, 0,63 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol). El producto bruto se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 65%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método C): $R_T = 1,05$ min, $m/z = 199$ $[\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}]^+$.

Etapas 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-fluoro-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 5-amino-2-fluorobencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (72 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se

describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 34%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,03 (s ancho, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 461$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 153: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(dimetilamino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



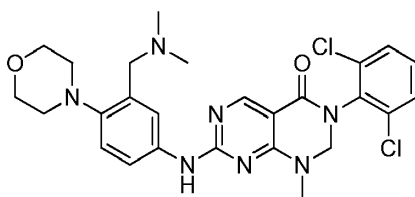
10 Etapa 1: 5-amino-2-(dimetilamino)encil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

15 El 2-fluoro-5-nitroencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,668 mmoles) se disolvió en una solución 2 M de dimetilamina en THF (3 mL, 6,00 mmoles). La mezcla se calentó a 140°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La solución se concentró a vacío, El residuo se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó utilizando un cartucho separador de fases, a continuación se concentró a vacío. El residuo se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (110 mg, 59%), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T 0,76 min, m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(dimetilamino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

25 El 5-amino-2-(dimetilamino)encil(metil)carbamato de *terc*-butilo (79 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 7%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,79 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,92$ min, $m/z = 486$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 154: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 Etapa 1: 3-((dimetilamino)metil)-4-morfolinoanilina:

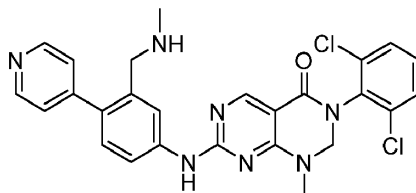
40 El 2-morfolino-5-nitrobenzaldehído (0,5 g, 2,117 mmoles) se suspendió en metanol (6 mL). Se añadió bicarbonato de sodio (0,356 g, 4,23 mmoles), seguido de una solución 2 M de dimetilamina en metanol (1,270 mL, 2,54 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h a continuación se enfrió a RT. Se añadió borohidruro de sodio (0,096 g, 2,54 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La reacción se sofocó mediante la adición de unas pocas gotas agua y la solución se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y DCM y la capa orgánica se separó utilizando un cartucho separador de fases y se concentró a vacío. El residuo se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 32%) que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 0,24$ min, $m/z = 236$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

50 La 3-((dimetilamino)metil)-4-morfolinoanilina (66 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-

7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 131 para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,84 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,19 (s, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,88$ min, $m/z = 542$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 155: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-bromo-5-nitrobenzaldehído:

Una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (17,01 mL) y ácido nítrico humeante (2,250 mL) se enfrió a 5°C seguido de la adición gota a gota de 2-bromobenzaldehído (3,15 mL, 27,0 mmoles) a lo largo de un período de 30 minutos. A continuación, la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (200 mL) y el sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante succión para proporcionar un sólido de color amarillo claro. Éste se recristalizó en ciclohexano:acetato de etilo 50:50 (30 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,39 g, 55%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,39 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H).

Etapa 2: 1-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-metilmetanamina:

A una suspensión de 2-bromo-5-nitrobenzaldehído (2,00 g, 8,70 mmoles) en metanol (22,53 mL) se le añadió metilamina (2M en metanol, 13,04 mL, 26,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de enfriar a 0°C , se añadió borohidruro de sodio (0,658 g, 17,39 mmoles) y la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se sofocó por la adición de unas pocas gotas de agua y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,84 g, 86%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,33$ min, $m/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2-bromo-5-nitrobencil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

A una solución de 1-(2-bromo-5-nitrofenil)-N-metilmetanamina (1,84 g, 7,51 mmoles) en THF anhidro (18 mL) se le añadieron trietilamina (2,302 mL, 16,52 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,917 mL, 8,26 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró hasta sequedad a presión reducida y se suspendió en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El producto filtrado se concentró y se sometió a cromatografía (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 100:0 a 80:20) para proporcionar un lote adicional del compuesto del título. Rendimiento total (2,34 g, 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,92-8,11 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 4,47-4,63 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,33-1,61 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,81$ min, $m/z = 289$ $[\text{M}^t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: metil(5-nitro-2-(piridin-4-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 2-bromo-5-nitrobencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,579 mmoles), ácido piridin-4-ilborónico (107 mg, 0,869 mmoles) y una solución 2M de carbonato de sodio (869 μl , 1,738 mmoles) en 1,4-dioxano (1745 μl) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 minutos seguido de la adición de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (47,3 mg, 0,058 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 24 g de sílice GraceResolv, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de

color amarillo (161 mg, 81%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73 (s, 2H), 8,09-8,28 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,32-4,51 (m ancho, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,35-1,55 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,25$ min, $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

5 Etapa 5: 5-amino-2-(piridin-4-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

Una solución de metil(5-nitro-2-(piridin-4-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (241 mg, 0,702 mmoles) en metanol (25 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 10 bar H_2 , temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (206 mg, 94%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (s ancho, 1H), 4,38 (d ancho, 2H), 3,81 (s ancho, 2H), 2,67 (d ancho, 3H), 1,44 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

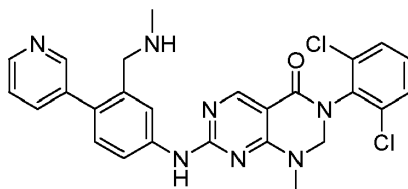
15 Etapa 6: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piridin-4-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-(piridin-4-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg, 8%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,74 (s, 1H), 8,64 (s ancho, 2H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,52 (s ancho, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,15-7,27 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,31-4,56 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,51-2,84 (m, 3H), 1,27-1,52 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,22$ min, $m/z = 620$ $[M+H]^+$.

25 Etapa 7: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piridin-4-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (14 mg, 0,023 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5 mg, 43%). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,05 (s, 1H), 8,60 (dd, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,71$ min, $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 156: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-3-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 Etapa 1: metil(5-nitro-2-(piridin-3-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo:

El 2-bromo-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,869 mmoles) se hizo reaccionar con ácido piridin-3-ilborónico (160 mg, 1,30 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 155 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (255 mg, 85%). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,10-8,28 (m, 2H), 7,57-7,71 (m, 1H), 7,34-7,49 (m, 2H), 4,33-4,51 (m ancho, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,31-1,57 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,30$ min, $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-amino-2-(piridin-3-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

50 El metil(5-nitro-2-(piridin-3-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (255 mg, 0,743 mmoles) se hidrogenó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 155 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (243 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

55 Etapa 3: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piridin-3-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

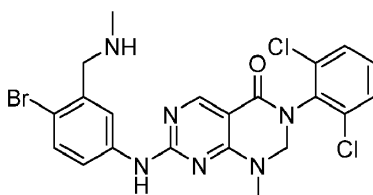
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,283 mmoles) se

hizo reaccionar con 5-amino-2-(piridin-3-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0,283 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (14 mg, 8%). LCMS (Método C): $R_T = 1,36$ min, $m/z = 620$ $[M+H]^+$.

- 5 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-3-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

10 El 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piridin-3-il)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (14 mg, 0,23 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (7 mg, 60%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 7,87 (dt, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

- 15 Ejemplo 157: 7-((4-bromo-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



- 20 Etapa 1: 5-amino-2-bromobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

25 A una solución de 2-bromo-5-nitrobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,72 g, 2,086 mmoles) en metanol (11,99 mL) y tetrahidrofurano (2,397 mL) se le añadió polvo de cinc (1,364 g, 20,86 mmoles) seguido de la adición en porciones de cloruro de amonio (2,231 g, 41,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, a continuación se calentó a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y se repartió entre una solución saturada de carbonato de sodio (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos, se filtró a través de Celite® y se lavó minuciosamente con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato de sodio (2 x 20 mL), agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (544 mg, 83%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (d, 1H), 6,40-6,57 (m, 2H), 4,34-4,52 (m, 2H), 3,37 (s ancho, 2H), 2,76-2,94 (m, 3H), 1,36-1,54 (m, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,55$ min, $m/z = 259$ $[M-^iBu+H]^+$.

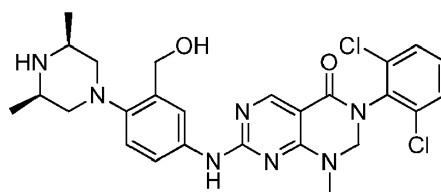
- 35 Etapa 2: 2-bromo-5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

40 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (300 mg, 0,846 mmoles) se hizo reaccionar con 5-amino-2-bromobencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (267 mg, 0,846 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (223 mg, 42%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,32-7,61 (m, 6H), 7,29 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,45-4,60 (m ancho, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,80-2,96 (m ancho, 3H), 1,31-1,57 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,98$ min, $m/z = 621$ $[M+H]^+$.

- 45 Etapa 3: 7-((4-bromo-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

50 El 2-bromo-5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)bencil(metil)carbamato de *terc*-butilo (25 mg, 0,040 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 72%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43-7,58 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,91$ min, $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

- 55 Ejemplo 158: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído:

5 A una suspensión en agitación de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (2,69 g, 15,9 mmoles) y carbonato de potasio (8,80 g, 63,7 mmoles) en DMF anhidra (10 mL) se le añadió (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (2 g, 17,51 mmoles) y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla se repartió entre salmuera/agua (100 mL) y acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fracciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera/agua (1:1, 4 x 25 mL), se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y se redujeron a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía (gradiente de acetato de etilo al 20-100% en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (2,77 g, 66,1 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,07 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H), 1,13 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,43$ min, $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

15 Etapa 2: (2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol:

A una solución en agitación de 2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-nitrobenzaldehído (2,77 g, 10,52 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (35 mL) a 0°C se le añadió en porciones borohidruro de sodio (0,438 g, 11,57 mmoles). Se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se redujo a vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (40 mL) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con diclorometano de nueva aportación (2 x 5 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (2,79 g, 100 %). RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46 (s ancho, 1H), 3,09 (d, 4H), 2,44 (t, 2H), 1,41 (s ancho, 1H), 1,12 (d, 6H). LCMS (Método C) $R_T = 0,38$ min, $m/z = 266$ $[M+H]^+$.

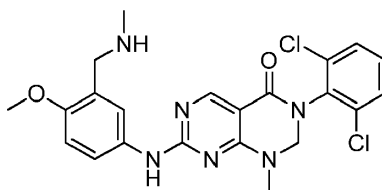
25 Etapa 3: (5-amino-2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)metanol:

El (2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-nitrofenil)metanol (1,40 g, 5,28 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, Lleno de H_2 , 100 ml disolvente metanol). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional (1,16 g, 93 %). RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 6,75 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,09 (t, 2H), 1,91 (t, 1H), 0,93 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,22$ min, $m/z = 236$ $[M+H]^+$.

35 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El (5-Amino-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)metanol (66 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 131 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 6%). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 2,16 (t, 2H), 0,97 (d, 6H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

45 Ejemplo 159: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-metoxi-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



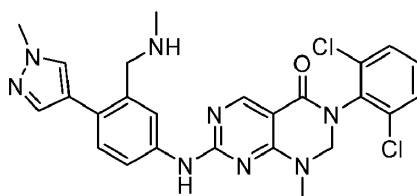
50 Etapa 1: 5-amino-2-metoxibencil(metil)carbamato de *terc*-butilo:

El 2-fluoro-5-nitrobenzil(metil)carbamato de *tert*-butilo (185 mg, 0,65 mmoles) se disolvió en DMF (4 mL) y se añadió una solución de metóxido de sodio al 28% en metanol (0,16 mL, 0,78 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar un sólido. Este se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 50 bar, disolvente metanol) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 55%) en forma de un aceite incoloro, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 0,82$ min, $m/z = 267$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-metoxi-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

El 5-amino-2-metoxibencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,28 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,28 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,76 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 473$ [M+H]⁺.

Ejemplo 160: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



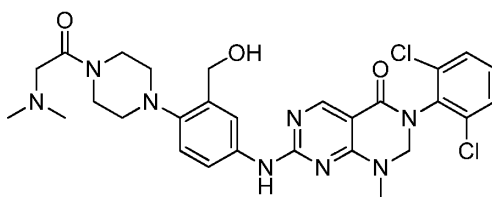
Etapa 1: 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo:

Una suspensión de 2-bromo-5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,064 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20,06 mg, 0,096 mmoles) y una solución 2M de carbonato de sodio (193 µl, 0,386 mmoles) en 1,4-dioxano (400 µl) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (5,25 mg, 6,43 µmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 10 minutos, a continuación a 150°C durante 15 minutos a continuación a 180°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de 11g KP-NH, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 90:10 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 42%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 4,55 (s ancho, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,64-3,87 (m ancho, 3H), 1,33-1,56 (m ancho, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,50$ min, $m/z = 623$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

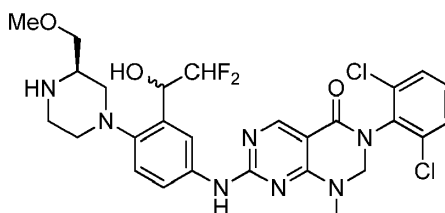
El 5-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil(metil)carbamato de *tert*-butilo (17 mg, 0,27 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 49%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55-7,73 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,85$ min, $m/z = 523$ [M+H]⁺.

Ejemplo 161: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



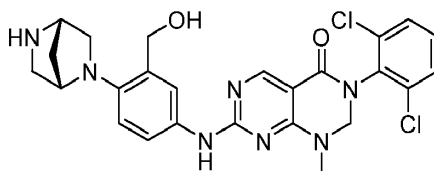
5 La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (47 mg, 0,091 mmoles) se disolvió en THF (1 mL) y se DIPEA (0,040 mL, 0,23 mmoles). Se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (7,99 μ l, 0,101 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. Se añadió una solución 2 M dimetilamina en THF (4,63 μ l, 0,091 mmoles) y la mezcla se calentó a 150°C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía (11 g KPNH cartucho; eluyendo con EtOAc al 10-100%/c-hex a continuación MeOH al 0-10%/EtOAc) para proporcionar un cristal incoloro. Éste se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 22%) en forma de un cristal incoloro. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,97 (s, 2), 3,59 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,35 (s, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,76 min, m/z = 599 $[M+H]^+$.

15 Ejemplos 162-163 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)-4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



20 En una atmósfera de N_2 , se añadió CsF (16 mg, 0,103 mmoles) a una solución de (R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,50 mmoles) y (difluorometil)trimetilsilano (196 mg, 1,581 mmoles) en 5 mL de DMF, a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió una solución de TBAF (2,5 mL, 1 M en THF), y la mezcla completa se agitó durante otra hora. Después de la extracción con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La solución se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El análisis LCMS del residuo
 25 bruto mostró la presencia de dos diastereoisómeros que se separaron mediante cromatografía biotage. Cada diastereoisómero se hidrogenó separadamente a continuación utilizando un aparato H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H_2 , 25°C, 1 mL/min). Cada anilina diastereoisomérica resultante (1 eq) se acopló a continuación con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (1,1 eq) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar cada diastereoisómero del producto del título. Diastereoisómero 1 (27 mg): RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,59(m,1H),7,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,03 (dt,1H), 5,23 (m, 1H), 4,98 (s,2H),3,31(m,2H), 3,26(s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,61 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,87 min, m/z = 608 $[M+H]^+$ Diastereoisómero 2 (60 mg): RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H),8,12 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,58 (m, 1H),7,48 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,02 (dt,1H), 5,25 (m, 1H), 4,89 (s, 2H),3,28(m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,00-2,60 (m, 7H), 2,37 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,77 min, m/z = 608 $[M+H]^+$.

35 Ejemplo 164: 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



40 Etapa 1: (1S,4S)-5-(2-fomil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo:
 Una suspensión de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1,00 g, 5,91 mmoles), (1S,4S)- 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-

carboxilato de *terc*-butilo (1,172 g, 5,91 mmoles) y carbonato de potasio (2,452 g, 17,74 mmoles) en DMF anhidra (5 mL) se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó mediante succión y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,82 g, 89%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 9,91 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,50-4,76 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,46-3,66 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 1,95-2,19 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,47 min, *m/z* = 348 [M+H]⁺.

Etapa 2: (1*S*,4*S*)-5-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo:

Una suspensión de (1*S*,4*S*)-5-(2-formil-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,82 g, 5,24 mmoles) en THF anhidro (9,70 mL) se enfrió a 0°C seguido de la adición en porciones de borohidruro de sodio (0,198 g, 5,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se sofocó con agua (30 mL) y se extrajo con didorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,80 g, 98%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (dd, 1H), 7,98-8,08 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,49-4,73 (m, 3H), 3,81 (d, 1H), 3,36-3,64 (m, 3H), 2,21 (q, 1H), 2,00 (s ancho, 2H), 1,37-1,53 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,34 min, *m/z* = 350 [M+H]⁺.

Etapa 3: (1*S*,4*S*)-5-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo:

Una solución de (1*S*,4*S*)-5-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,80 g, 5,15 mmoles) en metanol (100 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 40 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,49 g, 91%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,86 (d, 1H), 6,51-6,60 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,30-3,79 (m, 4H), 3,12-3,29 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,65 (s ancho, 1H), 1,40-1,55 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 0,68 min, *m/z* = 320 [M+H]⁺.

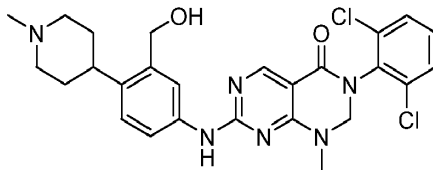
Etapa 4: (1*S*,4*S*)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (150 mg, 0,423 mmoles) se (1*S*,4*S*)-5-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 0,423 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, 72%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,84 (d, 1H), 4,45-4,67 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 1H), 3,85 (d ancho, 1H), 3,26-3,63 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 1,86-2,05 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,37 min, *m/z* = 626 [M+H]⁺.

Etapa 5: 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona:

El (1*S*,4*S*)-5-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,303 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (49 mg, 31%). RMN H¹ (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8,51 (s, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,80 (d, 1H). LCMS (Método C): R_T = 0,66 min, *m/z* = 526 [M+H]⁺.

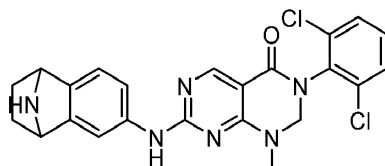
Ejemplo 165: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (31 mg, 0,060 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar

el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 57%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (d, 2H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (td, 2H), 1,51-1,73 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,70 min, *m/z* = 527 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 166: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



10 Etapa 1: 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno-9-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 6-nitro-1,4-dihidro-1,4-epiminonaftaleno-9-carboxilato de terc-butilo [Bioorg. Med. Chem., 2011, 19(8), 2726-2741] (500 mg, 1,734 mmoles) en metanol (50 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 15 40 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (440 mg, 97%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,01 (d ancho, 2H), 5,58 (s ancho, 2H), 1,37 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,62 min, *m/z* = 233 [M^tBu+H]⁺.

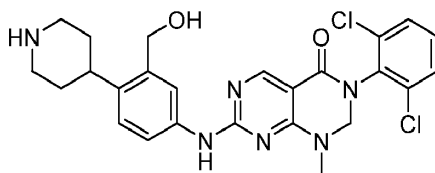
20 Etapa 2: 6-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno-9-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,423 mmoles) se hizo reaccionar con 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno-9-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,423 25 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (143 mg, 60%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,10 (s ancho, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,12 (d, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,32 (d, 2H). LCMS (Método C): R_T = 1,76 min, *m/z* = 567 [M+H]⁺.

30 Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

6-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno-9-carboxilato de terc-butilo (143 mg, 0,252 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del 35 Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 64%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,79 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,41 (dd, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,85 (dd, 2H), 1,10 (dd, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,75 min, *m/z* = 467 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 167: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



45 Etapa 1: 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

Una solución de 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en metanol (15 mL) se hidrogenó con H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, 40 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min; a continuación Pd(OH)₂/C cartucho, 40 bar H₂, temperatura ambiente, 1 mL/min; a continuación cartucho de Pd(OH)₂/C, 60 bar H₂, 50 temperatura ambiente, 1 mL/min). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (120 mg, 94%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,01 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,19 (s ancho, 2H), 3,17 (s ancho, 2H), 2,64-2,90 (m,

3H), 1,50-1,73 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,78$ min, $m/z = 314$ $[M-{}^t\text{Bu}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

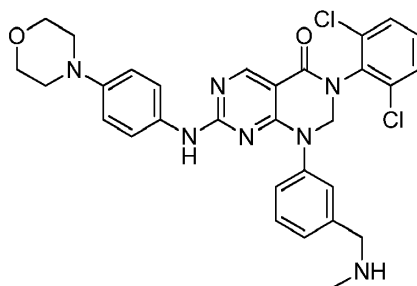
Etapa 2: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (150 mg, 0,423 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,423 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (83 mg, 32%). RMN ${}^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,23 (s ancho, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,63-2,97 (m, 4H), 1,52-1,84 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,54$ min, $m/z = 613$ $[M+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

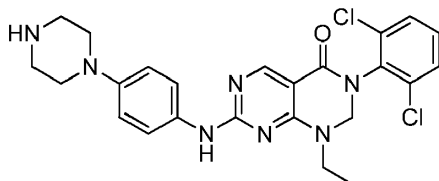
El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (83 mg, 0,135 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (56 mg, 81%). RMN ${}^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,84 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,08 (s ancho, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 2,80 (tt, 1H), 2,63 (td, 2H), 1,62 (d, 2H), 1,53 (qd, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,85$ min, $m/z = 513$ $[M+\text{H}]^+$.

Ejemplo 168: 3-(2,6-diclorofenil)-1-(3-((metilamino)metil)fenil)-7-((4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



El 3-(3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-1(2H)-il)bencil(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,107 mmoles) se hizo reaccionar con 4-morfolinoanilina (19 mg, 0,107 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ${}^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,78 (s ancho, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,40 (7 H, m), 6,70 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,70 (m, 6H), 2,98 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,81$ min, $m/z = 590$ $[M+\text{H}]^+$.

Ejemplo 169: 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: N-(2,6-diclorofenil)-4-(etilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida:

La 4-coro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (2 g, 5,74 mmoles) se suspendió en THF (15 mL) y se añadió DIPEA (2,00 mL, 11,5 mmoles), seguido de una solución 2 M de etilamina en THF (3,16 mL, 6,31 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,20 g, 107%) en forma de un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): $R_T = 1,59$ min, $m/z = 357$ $[M+\text{H}]^+$.

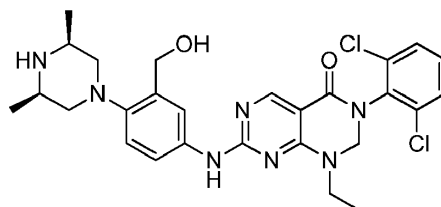
Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

La N-(2,6-diclorofenil)-4-(etilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (1,50 g, 4,20 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (15 mL). Se añadió carbonato de cesio (6,84 g, 21,0 mmoles), seguido de dibromometano (1,17 mL, 16,8 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a RT, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía (24 g Si cartucho; eluyendo con EtOAc al 0-100%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título (460 mg, 30%) en forma de un cristal incoloro que cristalizó al reposar. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,57 min, m/z = 369 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

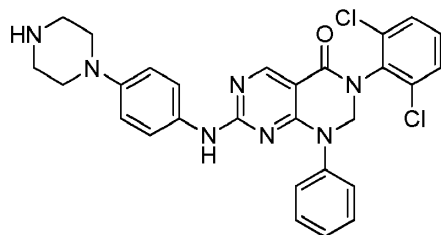
El 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,27 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (q, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 1,20 (t, 3H). LCMS (Método C): R_T = 0,80 min, m/z = 498 [M+H]⁺.

Ejemplo 170: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



El (5-amino-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)metanol (64 mg, 0,27 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,27 mmoles) como se describe en Ejemplo 131 para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,05 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 3,68 (q, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,16 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,97 (d, 6H). LCMS (Método C): R_T = 0,84 min, m/z = 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 171: 3-(2,6-diclorofenil)-1-fenil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida:

La 4-cloro-N-(2,6-diclorofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (2 g, 5,74 mmoles) se suspendió en THF (15 mL). Se añadió DIPEA (2,00 mL, 11,47 mmoles), seguido de anilina (0,58 mL, 6,31 mmoles). La reacción se agitó a RT durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío, a continuación se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se concentró para proporcionar un sólido que se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,20 g, 95%) en forma de un sólido de color blanquecino, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 1,84 min, m/z = 405 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)-1-fenil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

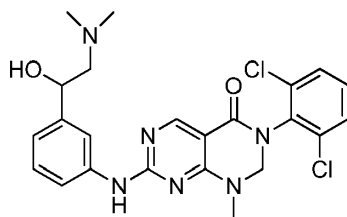
La N-(2,6-Diclorofenil)-2-(metiltio)-4-(fenilamino)pirimidin-5-carboxamida (1 g, 2,467 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió dibromometano (0,69 mL, 9,87 mmoles) seguido de carbonato de cesio (4,02 g, 12,34 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 64 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con

diclorometano (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 24 g; eluyendo con EtOAc al 0-50%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título (293 mg, 29%) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método C): $R_T = 1,72$ min, $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-fenil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

10 El 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (67 mg, 0,24 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)-1-fenil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,24 mmoles) como se describe en Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,83 (s ancho, 1), 8,62 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,40 (m, 8H), 6,63 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,81 (m, 4H). LCMS (Método C): $R_T = 0,95$ min, $m/z = 546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 172: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 2-(3-nitrofenil)oxirano 2-(3-nitro-fenil)-oxirano:

20 Se disolvieron 5 g de 2-bromo-1-(3-nitro-fenil)-etanona en 100 mL de etanol, se trataron con 0,755 g de borohidruro de sodio y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 1,15 g de hidróxido de potasio y la mezcla se agitó durante otras 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 500 mL de acetato de etilo y la solución resultante se lavó dos veces con 300 mL de una solución semisaturada de cloruro de amonio y una vez con 100 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 44%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,79 (dd, 1H); 3,19 (dd, 1H); 3,93 (dd, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,08-8,16 (m, 2H) ppm.

Etapa 2: (2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)etil)(metil)carbamato de terc-butilo:

30 El 2-(3-nitrofenil)oxirano (1,5 g, 9,08 mmoles) y metilamina (2N en THF, 20 mL, 40 mmoles) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la solución a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF. A continuación se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,87 g, 8,56 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage para proporcionar el compuesto del título (0,57 g, 23,6%).

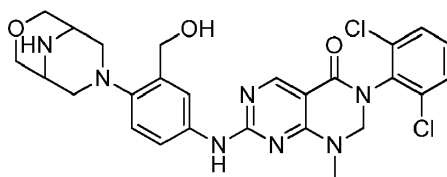
35 Etapa 3: (2-(3-aminofenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de terc-butilo:

El (2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (0,3 g, 1,012 mmoles) se hidrogenó utilizando un H-Cube siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 63%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

40 Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

45 El 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (249 mg, 0,702 mmoles) se hizo reaccionar con (2-(3-aminofenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,638 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 43%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H). LCMS (Método C): $R_T = 0,72$ min, $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Ejemplo 173: 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 7-(2-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo:

- 5 El 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (37 mg, 0,219 moles) se hizo reaccionar con 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento del ejemplo 21 para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 93 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 7-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo:

- 10 El 7-(2-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (85 mg, 0,225 mmoles) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (10,23 mg, 0,27 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 21 para proporcionar el compuesto del título (78 mg, 91%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 7-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo:

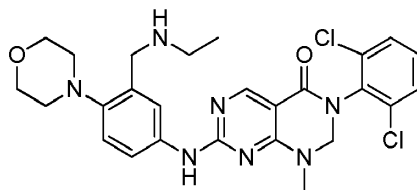
- 15 El 7-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 0,206 mmoles) se hidrogenó utilizando un aparato H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min). La solución se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (66,8 mg, 93%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

- 25 La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (84 mg, 0,236 mmoles) se hizo reaccionar con 7-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,215 mmoles) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 22%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,85 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,71 min, m/z = 556 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 174: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((etilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



35 Etapa 1: etil(2-morfolino-5-nitrobenzil)carbamato de *tert*-butilo:

- 40 El 2-morfolino-5-nitrobenzaldehído (0,5 g, 2,12 mmoles) se suspendió en metanol (6 mL). Se añadió bicarbonato de sodio (0,36 g, 4,23 mmoles), seguido de una solución 2 M de etilamina en THF (1,27 mL, 2,54 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a RT. Se añadió borohidruro de sodio (0,096 g, 2,54 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La reacción se sofocó mediante adición de agua y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas se separaron utilizando un cartucho separador de fases y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió DIPEA (0,481 g, 2,75 mmoles), seguido de BOC-anhídrido (0,54 mL, 2,33 mmoles). La reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 10 g; eluyendo con EtOAc al 0-70%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, 88%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 1,54 (m, 9H), 1,10 (m, 3H). LCMS (Método C): R_T = 1,73 min, m/z = 366 [M+H]⁺.

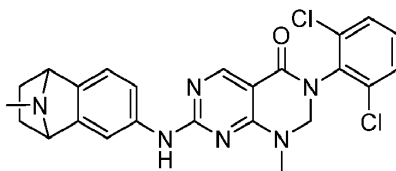
50 Etapa 2: 5-amino-2-morfolinobencil(etil)carbamato de *tert*-butilo:

El etil(2-morfolino-5-nitrobenzil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,55 mmoles) se sometió a hidrogenación de flujo continuo (H-cube, cartucho de Pd/C al 10%, temperatura ambiente, 60 bar, disolvente metanol). El producto bruto se sometió a cromatografía (12 g Si cartucho; eluyendo con EtOAc al 0-80%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 46%). LCMS (Método C): $R_T = 1,00$ min, $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((etilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

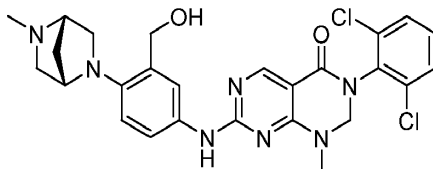
El 5-amino-2-morfolinobencil(etil)carbamato de terc-butilo (85 mg, 0,25 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (90 mg, 0,25 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,17 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (q, 2H), 1,07 (t, 3H). LCMS (Método C): $R_T = 0,91$ min, $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 175: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



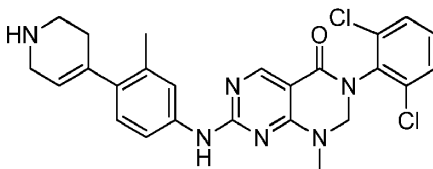
La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (40 mg, 0,086 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 44%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,86-2,03 (m, 5H), 1,01-1,11 (m, 2H). LCMS (Método C): $R_T = 0,81$ min, $m/z = 481$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 176: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 7-((4-((1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (34 mg, 0,065 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12 mg, 34%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,69 (d, 1H), pico a 3,28-3,35 ppm parcialmente oscurecido por el disolvente. LCMS (Método C): $R_T = 0,70$ min, $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 177: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 4-(2-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

El 1-yodo-2-metil-4-nitrobenzeno (0,61 g, 2,32 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,932 g, 3,01 mmoles) se disolvieron en 1,4-dioxano (7 mL) y se

añadió una solución 2M de carbonato de sodio (3,48 mL, 6,96 mmoles). La mezcla se desgasificó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,189 g, 0,232 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (cartucho de Si de 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-50%/c-hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (798 mg, 2,51 mmoles, rendimiento de 90 %). LCMS (Método C): R_T = 1,89 min, *m/z* = 263 [M+H]⁺.

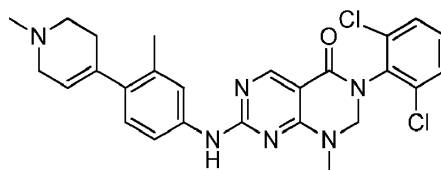
Etapa 2: 4-(4-amino-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

El 4-(2-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 1,23 mmoles) se disolvió en etanol (7 mL). Se añadió cloruro de estaño(II) (1,16 g, 6,12 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 3 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se recogió en hidróxido de sodio acuoso 4 M y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y a continuación se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (246 mg, 70) en forma de un jarabe de color pardo que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (Método C): R_T = 1,24 min, *m/z* = 289 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

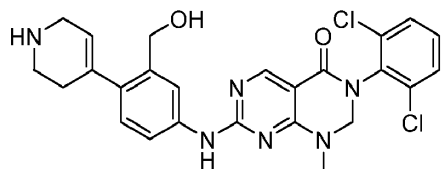
El 4-(4-amino-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (179 mg, 0,62 mmoles) se hizo reaccionar con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,56 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 15%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,34 (m, parcialmente oscurecido por el pico del agua, presumiblemente 2H), 3,12 (s, 3H), 2,87 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,87 min, *m/z* = 495 [M+H]⁺.

Ejemplo 178: 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (18 mg, 0,036 mmoles) se disolvió en metanol (1 mL). Se añadió formaldehído acuoso concentrado (5,41 μL, 0,073 mmoles), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (38,5 mg, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió una porción adicional de formaldehído acuoso (5,41 μL, 0,073 mmoles), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (38,5 mg, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se sofocó mediante la adición de unas pocas gotas de HCl concentrado. La mezcla se añadió a un cartucho SCX de 2 g, que se lavó con metanol, a continuación se eluyó con NH₃ 2 M en metanol para proporcionar un sólido de color blanco. Éste se suspendió en éter dietílico y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 43%) en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,28 (m, 5H). LCMS (Método C): R_T = 0,90 min, *m/z* = 509 [M+H]⁺.

Ejemplo 179: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: (2-bromo-5-nitrofenil)metanol:

Una solución de ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico (2,460 g, 10,00 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se enfrió a 0°C

seguido de la adición gota a gota de complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF, 25 mL, 25,00 mmoles). La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se sofocó mediante la adición de salmuera (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 100 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, 78%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,83 (d, 2H), 2,16 (t, 1H).

10 Etapa 2: 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de (2-bromo-5-nitrofenil)metanol (500 mg, 2,155 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (999 mg, 3,23 mmoles) y una solución 2M de carbonato de sodio (3232 μl , 6,46 mmoles) en 1,4-dioxano (6491 μl) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 minutos seguido de la adición de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -didorometano (88 mg, 0,108 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 12 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Biotage (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (743 mg, rendimiento cuantitativo). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,68 (s ancho, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,37 (s ancho, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,52$ min, $m/z = 235$ $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 3: 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

A una solución de 4-(2-(hidroximetil)-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 1,107 mmoles) en etanol (7377 μl) se le añadió cloruro de estaño(II) (1049 mg, 5,53 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 65°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida, se diluyó con una solución 4M de NaOH (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron hasta sequedad a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía Biotage (cartucho de 12 g de sílice GraceResolv, ciclohexano:acetato de etilometanol, elución en gradiente de 90:10:0 a 0:100:0 a 0:90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 13%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,54 (s ancho, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,69 (s ancho, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,32 (s ancho, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 0,92$ min, $m/z = 305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

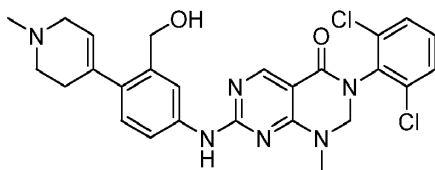
40 Etapa 4: 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (53 mg, 0,148 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-(hidroximetil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,148 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 64%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,68 (d, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,37 (s ancho, 2H), 1,50 (s, 9H). LCMS (Método C): $R_T = 1,58$ min, $m/z = 611$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Etapa 5: 3-(2,6-didorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

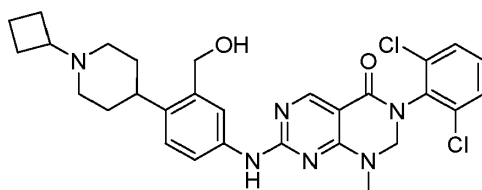
El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(hidroximetil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 0,095 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 80%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,56 (s ancho, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,15 (s ancho, 2H), protones en 2,50-2,53 parcialmente oscurecidos por el disolvente. LCMS (Método C): $R_T = 0,74$ min, $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60 Ejemplo 180: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



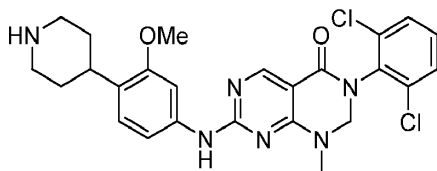
La 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (27 mg, 0,91 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 91%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,89 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,52 (s ancho, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 5H), protones en 2,50-2,57 parcialmente oscurecidos por el disolvente. LCMS (Método C): $R_T = 0,75$ min, $m/z = 525$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 181: 7-((4-(1-ciclobutylpiperidin-4-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Una suspensión de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (25 mg, 0,049 mmoles), ciclobutanona (10,92 μL , 0,146 mmoles) y ácido acético (8,36 μL , 0,146 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (31,0 mg, 0,146 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron ciclobutanona adicional (10,92 μL , 0,146 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (31,0 mg, 0,146 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron ciclobutanona (10,92 μL , 0,146 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (31,0 mg, 0,146 mmoles) y ácido acético (8,36 μL , 0,146 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 de 5 g prelavado, se dejó que se uniera durante 10 minutos, se lavó con diclorometano:metanol 80:20 antes de eluir el producto con diclorometano:amoníaco 7M en metanol 80:20. La solución resultante se concentró hasta sequedad, se purificó mediante cromatografía (cartucho de 12 g de sílice GraceResolv, diclorometano:amoníaco 2M en metanol, elución en gradiente de 100:0 a 80:20) y se liofilizó durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 36%). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,56 (d ancho, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,57-3,05 (m ancho, 3H), 1,48-2,13 (m ancho, 13H). LCMS (Método C): $R_T = 0,80$ min, $m/z = 567$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 182: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



Etapa 1: 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de 1-yodo-2-metoxi-4-nitrobenceno (600 mg, 2,150 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (997 mg, 3,23 mmoles) y una solución 2M de carbonato de sodio (3225 μL , 6,45 mmoles) en 1,4-dioxano (6477 μL) se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 10 minutos seguido de la adición de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (88 mg, 0,108 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 12 mL). Las fases orgánicas combinadas se

secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (cartucho de 50 g de sílice, elución en gradiente de ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó al reposar (661 mg, 92%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,87 (s ancho, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 2,48 (s ancho, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,85 min, *m/z* = 279 [M-Bu+H]⁺.

Etapa 2: 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

A una suspensión de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,196 mmoles) y paladio sobre carbono al 10% (127 mg, 0,120 mmoles) en etanol (5 mL) se le añadió formiato de amonio (377 mg, 5,98 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 60°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 mL) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La fase acuosa se lavó con didorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (270 mg, 74%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, 1H), 6,20-6,30 (m, 2H), 4,20 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s ancho, 2H), 2,94 (tt, 1H), 2,79 (t ancho, 2H), 1,74 (d ancho, 2H), 1,51 (td, 2H), 1,47 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,22 min, *m/z* = 251 [M-Bu+H]⁺.

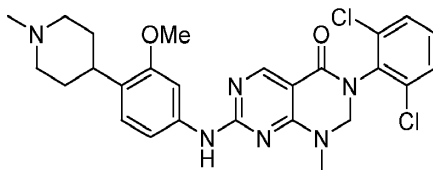
Etapa 3: 4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

La 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (210 mg, 0,590 mmoles) se hizo reaccionar con 4-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (181 mg, 0,590 mmoles) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 58%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,22 (s ancho, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (tt, 1H), 2,82 (t ancho, 2H), 1,79 (d ancho, 2H), 1,59 (td, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS (Método C): R_T = 1,89 min, *m/z* = 613 [M+H]⁺.

Etapa 4: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona:

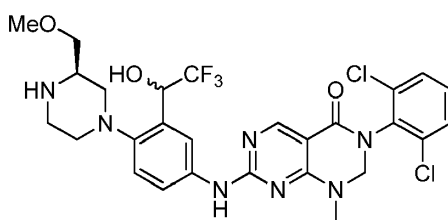
El 4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,342 mmoles) se desprotegió siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 96%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (d ancho, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,88 (tt, 1H), 2,49-2,62 (m, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,45 (qd, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,85 min, *m/z* = 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 183: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



El 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (50 mg, 0,97 mmoles) se metiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 82%). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (d ancho, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,84 (d, 2H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,84-2,00 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 4H). LCMS (Método C): R_T = 0,86 min, *m/z* = 527 [M+H]⁺.

Ejemplos 184-185: 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



(R)-2-(metoximetil)-4-(4-nitro-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-2-(metoximetil)-4-(4-nitro-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2 gotas) a una solución de 4-(R)-4-(2-fomil-4-nitrofenil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,58 mmoles) y trimetil(trifluorometil)silano (165 mg, 1,160 mmoles) en 5 mL de THF, a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió una solución de TBAF (1,7 ml, 1 M en THF), y la mezcla completa se agitó durante otra hora. Después de la extracción con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El análisis LCMS (método C) del residuo bruto mostró la presencia de dos diastereoisómeros (1,69 y 1,74 min, *m/z* = 420) que se separaron cromatográficamente. Cada diastereoisómero se hidrogenó a continuación separadamente utilizando un aparato H-Cube (cartucho de Pd/C al 10%, Lleno de H₂, 25°C, 1 mL/min). Cada anilina diastereoisomérica resultante (1 eq) se acopló a continuación con 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona (1,1 eq) siguiendo el procedimiento del ejemplo 31 para proporcionar los dos diastereoisómeros del producto del título. Diastereoisómero 1 (28 mg). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,61 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,87 min, *m/z* = 626 [M+H]⁺. Diastereoisómero 2 (18 mg). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s ancho, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,9-2,55 (m, 6H), 2,61 (m, 2H). LCMS (Método C): R_T = 0,91 min, *m/z* = 626 [M+H]⁺.

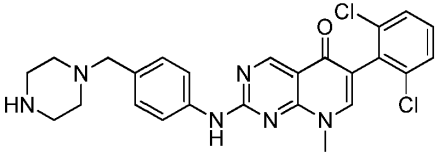
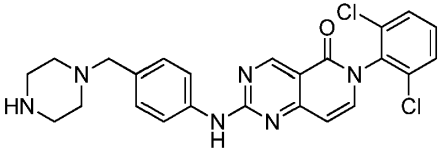
25 Comparación de compuestos saturados con la técnica anterior:

Los compuestos de la presente invención pueden tener propiedades fisicoquímicas superiores en comparación con los conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, la solubilidad cinética de los ejemplos que se muestran a continuación es mayor que la del ejemplo correspondiente reivindicado en el documento WO2013126656 .

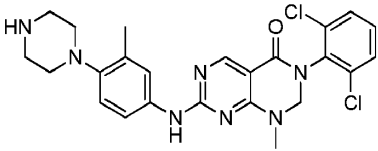
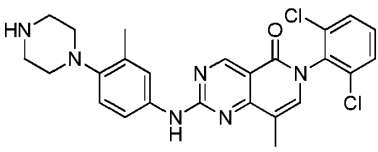
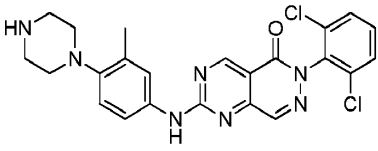
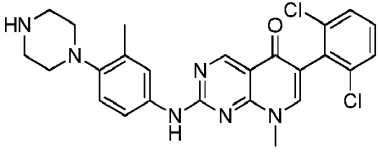
Técnica Anterior	Solubilidad Cinética	Presente Invención	Solubilidad Cinética
	<50 μM		>150 μM
	<50 μM		>150 μM

30 Los compuestos de la presente invención también pueden tener una estabilidad metabólica superior en comparación con los conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, la eliminación intrínseca de microsomas humanos de los ejemplos que se muestran a continuación es menor que la de los compuestos correspondientes reivindicados en los documentos WO 2013126656 y WO 2013059485.

	Presente invención
	Cl _{int} Microsoma humano 3 μL/min/mg

	Ejemplo Comparativo bajo las reivindicaciones del documento WO 2013059485
	Cl _{int} Microsoma humano 14 µL/min/mg
	Ejemplo Comparativo bajo las reivindicaciones del documento WO 2013126656
	Cl _{int} Microsoma humano 9 µL/min/mg

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una menor actividad inespecífica y, por lo tanto, un mayor índice terapéutico *in vivo*. Por ejemplo, la inhibición de hERG *in vitro* se asocia con toxicidad cardiovascular *in vivo*. Los compuestos de la presente invención tienen generalmente una baja actividad contra hERG, por ejemplo, los ejemplos 1, 6, 10, 12, 16, 20 tienen todos hERG IC₅₀ > 10 µM. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una actividad más baja contra hERG que los de la técnica anterior, por ejemplo, el ejemplo 5 de la presente invención tiene una inhibición de hERG menor que los análogos correspondientes de los documentos WO2013126656, WO2013013031 y WO2013059485

	Ejemplo 5 de la presente invención
	Cl ₅₀ hERG >10µM
	Ejemplo comparativo del documento WO2013126656
	Cl ₅₀ hERG = 5,8µM
	Ejemplo comparativo del documento WO2013013031
	Cl ₅₀ hERG = 0,6 µM
	Ejemplo comparativo del documento WO 2013059485
	Cl ₅₀ hERG = 7,2 µM

10

Método 1: Medición de la actividad de la quinasa Wee-1

15

En la medición de la actividad de Wee-1, se adquirió un péptido comercial Poly(Lys Tyr (4:1)) hidrobromuro de Sigma Aldrich y se usó como sustrato. Se adquirió quinasa Wee-1 activada de Invitrogen (PV3817) y se adquirió un kit luminiscente ADP-Glo de Promega.

Todas las reacciones tuvieron lugar en volúmenes de 60 µl en tampón de reacción que contenía Tris-HCl 40 mM y cloruro de magnesio 20 mM, con un suplemento de albúmina de suero bovino 0,1 mg/ml y DTT 2 mM. Los compuestos se diluyeron seriadamente en tampón y se transfirieron 5 µl de cada concentración a una placa de 384

pocillos de color blanco (Sigma Aldrich M6186). Se añadió una alícuota de 5 µL de la enzima Wee-1 a cada pocillo y la placa se centrifugó durante 1 minuto para asegurar la mezcla de la enzima y el inhibidor.

5 La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 2,0 µg/ml de sustrato y ATP 30 µM en una alícuota de 5 µL. La placa se centrifugó durante un minuto y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente.

10 Se añadieron 15 L de reactivo de detección ADP-Glo a cada pocillo para extinguir la reacción y agotar el ATP no convertido. La placa se incubó durante 40 minutos más en la oscuridad a temperatura ambiente.

15 Se añadieron 30 µl de reactivo de detección de quinasa ADP-Glo a cada pocillo, convirtiendo ADP en ATP, catalizando la generación de luciferina por luciferasa. La placa se agitó durante 1 minuto y se incubó en la oscuridad durante una hora más.

20 La luminiscencia de cada pocillo se detectó usando el lector de placas Biotek Synergy4 HD y se calculó el porcentaje de inhibición de la actividad de quinasa para cada inhibidor sometido a ensayo. Se añadieron controles positivos (quinasa solamente) y negativos (sin quinasa) a cada placa para asegurar la interacción específica de quinasa e inhibidor. La concentración CI_{50} para cada inhibidor se calculó trazando el porcentaje de inhibición de quinasa frente a la concentración de inhibidor y la curva generada mediante ajuste de regresión no lineal.

Método 2: Determinación del efecto de los compuestos en la fosforilación de cdc2 en Tyr15

25 Las líneas celulares de cáncer colorrectal HT-29 y HCT-116 se adquirieron de la ATCC y se mantuvieron rutinariamente en Medio de McCoy (Invitrogen) con un suplemento de suero de ternera fetal al 10%.

30 Las células se tripsinizaron a partir de su recipiente de crecimiento y se contaron, se pipetearon 100 µL de suspensión celular que contenía 6000 células en placas Co-star de 96 pocillos de color negro y se incubaron durante la noche para permitir la adherencia a la superficie a una temperatura de 37°C y una atmósfera de CO₂ al 5%. Los compuestos de ensayo se formularon en DMSO y se diluyeron en medio con un suplemento de suero fetal de ternera. El medio de incubación se eliminó mediante aspiración y se añadió medio con un suplemento de fármaco diluido a cada pocillo.

35 La placa se devolvió al incubador durante ocho horas adicionales a 37°C y una atmósfera de CO₂ al 5%. Después de la incubación, el medio con un suplemento de fármaco se aspiró de cada pocillo y las células se lavaron una vez en solución salina tamponada con fosfato enfriada en hielo (PBS). Se añadieron 100 µL de tampón de lisis celular (Cell Signaling Technologies Núm. 9803) que contenía Tris 20 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton-X100 al 1%, pirofosfato de sodio 2,5 mM, glicerofosfato 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM y 1 µg/ml de leupeptina a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se incubó a 4°C durante 30 min. Las muestras en la placa se congelaron rápidamente a -80°C hasta que se requirieron. Inmediatamente antes de la continuación del ensayo, la placa de muestra se descongeló y se centrifugó a 4°C durante 10 min y el sobrenadante se transfirió a tubos secundarios o placa de 96 pocillos.

45 El sobrenadante celular se mezcló en una proporción de 1:1 con tampón diluyente de muestra y se sometió a agitación vorticial durante un minuto. Se pipetearon 100 µl de muestra diluida en placas pre-recubiertas que contenían un anticuerpo policlonal de conejo para fosfo-cdc2 (Tyr15) (Cell Signaling Technologies PathScan kit Núm. 7176). La placa se selló y se incubó durante la noche a 4°C.

50 Se retiró el sello de la placa y se aspiró el contenido del pocillo, seguido de lavados de 3 x 5 minutos con 200/µL de tampón de lavado diluido. Entre cada lavado, la placa se golpeó firmemente sobre papel secante para asegurar la eliminación de toda la solución del kit. Se añadieron 100/µL de anticuerpo de detección de kit a cada pocillo y la placa se volvió a sellar y se incubó a 37°C durante 1 h. Después de la incubación, la placa se lavó y procesó de una manera similar a la descrita previamente.

55 Se añadieron 100/µL de anticuerpo secundario unido a peroxidasa de rábano picante a cada pocillo de ensayo, se selló la placa y se incubó durante treinta minutos a 37°C. Después de la incubación, la placa se lavó como se indicó previamente, seguido de la adición de 100/µL de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (reactivo TMB). La placa se selló y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

60 Se añadieron 100/µL de solución de parada a cada pocillo y se limpió la parte inferior de la placa con un tejido sin pelusa, antes de la determinación espectrofotométrica. La absorbancia de cada pocillo se leyó a 450 nm en el plazo de 30 min de la adición de la solución de parada.

El porcentaje de fosfo-cdc2 se calculó en comparación con el control de DMSO y se representó frente a la concentración de inhibidor utilizando GraphPad Prism. Datos se ajustaron mediante análisis de regresión no lineal y valores de CI_{50} generados.

5 Método 3: Determinación del efecto de los compuestos en la fosforilación de cdc2 en Tyr15, utilizando un Kit ELISA Base basado en células (R & D Systems, KCB001)

La línea celular de cáncer colorrectal, HT-29 se adquirió de la ATCC y se mantuvo en medio 5A de McCoy (Gibco®, Life technologies) con un suplemento de suero de ternera fetal al 10% (FCS).

10 Las células se tripsinizaron y se contaron, se sembraron 100 μ L de 8000 células en cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos de fondo transparente de color negro y se incubaron durante la noche para permitir la adherencia a la superficie, a 37°C y CO_2 al 5% en una incubadora cultivo celular.

15 Los compuestos de ensayo se formularon en DMSO y se diluyeron en medio de cultivo celular con un suplemento de FCS. Se eliminó el medio de cultivo de las células y se añadieron diluciones de compuestos que contenían medio a cada pocillo. La placa se devolvió al incubador durante ocho horas adicionales de incubación a 37°C y CO_2 al 5%.

20 Las células de post-incubación se fijaron reemplazando el medio con un suplemento de compuestos por 100 μ L de formaldehído al 4% en 1x solución salina tamponada con fosfato (PBS), durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó la solución de formaldehído y las células se lavaron tres veces con PBS. El análisis ELISA basado en células (R & D Systems) se llevó a cabo inmediatamente después de la fijación celular o la placa se selló y las células fijadas se almacenaron en PBS a 4°C hasta que se requirieron (no más de dos semanas).

25 Para continuar el análisis, se eliminó la PBS y las células se lavaron 3 veces durante 5 minutos con 200 μ L de tampón de lavado 1x. Cada etapa de lavado se llevó a cabo con agitación suave. Después de los lavados, se añadieron 100/ μ L de 0,6% de H_2O_2 en tampón de lavado 1x (tampón de extinción), la placa se selló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células de post-incubación se lavaron 3 veces durante 5 minutos con 200 μ L de tampón de lavado 1x, con movimiento oscilante suave. Se añadieron 100/ μ L de tampón de bloqueo a cada pocillo, la placa se volvió a sellar y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h.

30 Después del bloqueo, las células se lavaron como se describió anteriormente. Se preparó una mezcla primaria de anticuerpos mezclando los dos anticuerpos primarios, un anticuerpo monoclonal de conejo para fosfo-cdc2 (Tyr15) (Cell Signaling, Núm. 4539) y anticuerpo monoclonal de ratón para cdc2 p34 (Santa Cruz Biotechnology, sc-54) total, diluido 1:25 y 1:50 en el tampón de bloqueo, respectivamente. Se añadieron 60 μ L de mezcla de anticuerpo primario a cada pocillo, la placa se selló y se incubó durante la noche a 4°C.

35 Los anticuerpos primarios se eliminaron y las células se lavaron como se describió previamente. Se añadieron a cada pocillo de ensayo 100 μ L de mezcla de anticuerpo secundario, que contenía IgG anti-conejo de cabra conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) e IgG anti-ratón de cabra conjugado con fosfatasa alcalina (AP) diluida 1:100 en tampón de bloqueo. La placa se volvió a cerrar herméticamente y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente.

40 Los anticuerpos secundarios se eliminaron y las células se lavaron 2 veces con tampón de lavado, seguido de 2 lavados con PBS. Cada etapa de lavado se llevó a cabo durante 5 minutos con agitación suave. Se eliminó la PBS y se añadieron a cada pocillo 75 μ L de sustrato fluorogénico para HRP (sustrato F1). La placa se selló y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, en la oscuridad. Se añadieron 75 μ L de sustrato fluorogénico para AP (sustrato F2) directamente a cada pocillo, se volvió a sellar la placa y se incubó durante 40 minutos adicionales a temperatura ambiente, protegida de la luz directa.

45 Después de la incubación, se leyó la fluorescencia de cada pocillo a 600 nm (señal del sustrato 1, proteína fosforilada) y a continuación a 450 nm (señal del sustrato 2, proteína total).

50 El porcentaje de fosfo-cdc2 se calculó en comparación con el control de DMSO, se normalizó a cdc2 total y se representó frente a la concentración de inhibidor, utilizando GraphPad Prism. Los datos se ajustaron usando un análisis de regresión no lineal y se generaron los valores de CE_{50} .

Método 4: Determinación de las estimaciones de CL_{int} utilizando microsomas hepáticos humanos

60 Los compuestos de ensayo (concentración final = 1 μ M, concentración final de DMSO = 0,1%) se incubaron en tampón de fosfato 0,1 M, pH 7,4 con microsomas hepáticos humanos (0,5 mg de proteína/ml) a 37°C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de NADPH en tampón de fosfato 0,1 M de pH 7,4 (concentración final 1 mM). Se tomaron alícuotas de 40 μ L a los 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 min. Las reacciones se inactivaron en 80 μ L

de metanol enfriado con hielo. Las muestras se congelaron posteriormente durante la noche y a continuación se centrifugaron a 3500 rpm durante 20 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se eliminaron y se transfirieron a placas analíticas y se analizaron mediante LC/MS/MS.

5 Método LC/MS/MS:

Todas las muestras se analizaron en una Waters Acquity I-Class acoplada a un espectrómetro de masas Waters Xevo TQD. Se utilizó una columna Waters BEH C18 2.1x50 mm de 1,7 µm y las fases móviles fueron agua y metanol que contenían ácido fórmico al 0,1% como modificador. El análisis se realizó mediante un control de
10 reacción múltiple y las condiciones se optimizaron para cada compuesto de ensayo.

Análisis de datos :

A partir de un gráfico de \ln el área del pico frente al tiempo, se determina el gradiente de la línea. Posteriormente, se
15 calculan la vida media y el aclaramiento intrínseco usando las siguientes ecuaciones.

Constante de velocidad eliminada (k) = (- gradiente)

$$20 \text{ Semivida } (t_{1/2}) \text{ (min)} = \frac{0,693}{k}$$

$$\text{Aclaramiento intrínseco } (CL_{int}) \text{ } (\mu\text{L}/\text{min}/\text{millones de células}) = \frac{V \times 0,693}{t_{1/2}}$$

25 donde V = volumen de incubación (µL)/número de células

Método 5: Determinación de la solubilidad cinética (en tampón PBS)

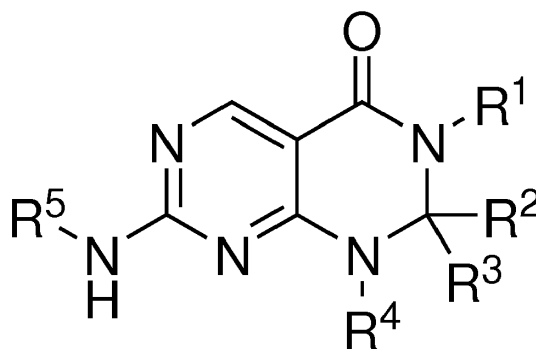
30 Se añadieron compuestos de ensayo (5 µL, solución de partida de DMSO 10 mM) a 245 µL 10 de tampón PBS de pH 7,4 (Dulbecco A) en una placa Millipore MultiScreen® Solubility Filter y se mezclaron a 300 rpm a temperatura ambiente en un agitador de placas durante 90 minutos. Mientras tanto, se establecieron curvas de calibración de 5 puntos para cada compuesto en una mezcla de acetonitrilo/tampón PBS 15 (concentración superior 200 µM).
35 Después de la filtración y el emparejamiento de la matriz, las placas de calibración y ensayo se analizaron en un lector de placas Biotek Synergy 4 (240-400 nm). La concentración final del compuesto de ensayo en el producto filtrado se calculó usando la pendiente de la curva de calibración. Las 20 mediciones se llevaron a cabo por triplicado.

40 Método 6: Determinación de la actividad hERG

Los compuestos se analizaron para determinar la inhibición del canal K⁺ del gen relacionado con éter a go-go humano (hERG) usando la electrofisiología de pinzamiento zonal IonWorks en Essen BioScience. Se generaron curvas de concentración-respuesta de 8 puntos del efecto del compuesto sobre la corriente de hERG como un porcentaje de la pre-señal de compuesto usando diluciones seriadas 1:3 a partir de 11 µM y los resultados se
45 presentan como CI₅₀ en µM.

REIVINDICACIONES

Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5

una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

10

R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; o R², R³ y el átomo de carbono al que están unidos ambos, tomados conjuntamente, forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

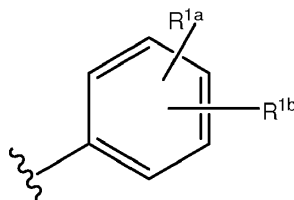
15

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; o R⁴ y R² o R³ y los átomos anulares a los que están unidos, tomados conjuntamente, forman un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

20

R⁵ es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un derivado de sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (a):



(a)

25

en donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcoxi(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆.

30

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un grupo 2,6-diclorofenilo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² y R³ es cada uno independientemente un átomo de hidrógeno.

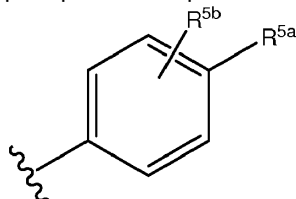
35

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

40

7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es un grupo metilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es un grupo representado por la fórmula (d):



(d)

5 R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un grupo halo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo nitrilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alóxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo
10 opcionalmente sustituido, un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfoximinilo opcionalmente sustituido y un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a de siete miembros opcionalmente sustituido;

en donde el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo halo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo oxo, un hidroxilo grupo, un grupo =NR^{5g} y un grupo -Q-N(R^{5e})R^{5e'};

15 cada uno de R^{5e}, R^{5e'} y R^{5g} es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o, R^{5e} y R^{5e'} y el átomo de nitrógeno al que están unidos, tomados en conjunto, pueden formar un grupo heterociclilo de seis miembros opcionalmente sustituido; y
Q es un enlace sencillo o un grupo alquilo C₁-C₃.

20 9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre los siguientes:

- 25 (1) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(2) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
30 (3) 3-(2,6-didorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(4) hidrodoruro de ácido 2-(4-(4-((6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)acético;
35 (5) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(6) 3-(2,6-didorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
40 (7) 3-(2,6-didorofenil)-7-((3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(8) 3-(2,6-didorofenil)-1-(4-metoxibencil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(9) 3-(2,6-didorofenil)-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
45 (10) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(11) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-ciano-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
50 (12) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(13) 7-((4-(4-(2-aminoacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(14) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(15) 3-(2,6-diclorofenil)-2,2-dideutero-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(16) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
(17) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

- (18) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (19) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 (20) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (21) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 (22) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (23) (rac)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (24) 3-(2-clorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 (25) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (26) 3-(2,6-diclorofenil)-1,2-dimetil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (27) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(morfolinometil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 (28) 6-(2,6-diclorofenil)-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-6a,7,8,9-tetrahidropirimido[5,4-*e*]pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-5(6H)-ona;
- (29) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona; y
- (30) (rac)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona; o en donde el compuesto se selecciona entre los siguientes:
- 25 (31) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (32) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 (33) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (34) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (35) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(5-metilhexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 (36) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (37) 7-((4-(1-aminociclobutil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 (38) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (39) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 (40) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (41) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (42) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 (43) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (44) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (45) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((2R,5S)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 (46) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (47) (R)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (48) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- 60 (49) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1H)-ona;
- (50) (S)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-

- dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (51) 7-((4-(2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (52) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (53) (*R*)-3-(2-doro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (54) 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2-doro-6-fluorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (55) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (56) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (57) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (58) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (59) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (60) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (61) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (62) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (63) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (64) 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicciclo[3,3,1]nonan-7-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (65) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (66) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (67) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-3-(metoximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (68) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metil-3-(trifluorometil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (69) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (70) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,8-epiminobenzo[7]anuleno-3-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (71) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(9-metil-3-oxa-7,9-diazabicciclo[3,3,1]nonan-7-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (72) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (73) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (74) 7-((4-(3,8-diazabicciclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido [4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (75) 7-((4-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (76) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((2'-metil-2',3'-dihidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (77) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-((1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (78) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-*d*3-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (79) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (80) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona;
 (81) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-

- dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (82) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (83) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (84) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoksi-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (85) (R)-1-cidopropil-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (86) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (87) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-iloksi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (88) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (89) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (90) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oksi)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (91) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (92) 3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (93) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (94) (R)-3-(2-dorofenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (95) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (96) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (97) 3-(2-clorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (98) 3-(2-clorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (99) (R)-3-(2-dorofenil)-7-((3-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (100) (R)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-7-((4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (101) (R)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (102) 3-(2-doro-6-metilfenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (103) 3-(2-dorofenil)-7-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (104) 7-((4-((1S,4R)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (105) 7-((4-(4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)fenil)amino)-3-(2-dorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (106) 3-(2-dorofenil)-7-((4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (107) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metoxifenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (108) 3-(2-dorofenil)-7-((3-(metoximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (109) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2-clorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (110) 3-(2-dorofenil)-7-((4-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (111) 3-(2-dorofenil)-7-((4-((2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (112) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2-cloro-6-metilfenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;

- (113) 3-(2-dorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (114) 3-(2-doro-6-metilfenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3,2,1]octan-3-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 5 (115) 7-((4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (116) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 10 (117) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (118) 7-((4-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-metilfenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (119) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 15 (120) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (121) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-((1*R*,4*R*)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (122) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 20 (123) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (124) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(4-(2-(metilamino)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 25 (125) 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (126) (*R*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-7-((4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 30 (127) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (128) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (129) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 35 (130) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(2-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (131) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (132) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometoxi)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 40 (133) (*S*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(hexahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (134) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2,2-difluoro-1-hidroxietyl)-4-((*R*)-3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 45 (135) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (136) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (137) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 50 (138) 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (139) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(difluorometil)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 55 (140) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (141) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(piperazin-1-il)-3-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (142) (*R*)-3-(2,6-diclorofenil)-7-((2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- 60 (143) 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
- (144) 7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-

- dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (145) N-(5-(6-(2,6-diclorofenil)-8-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)amino)-2-(piperazin-1-il)encilacetamida;
 (146) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (147) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (148) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (149) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-(1,1-dioxidotiomorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (150) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-((dimetilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (151) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (152) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-fluoro-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (153) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(dimetilamino)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (154) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((dimetilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (155) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (156) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-((metilamino)metil)-4-(piridin-3-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (157) 7-((4-bromo-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (158) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (159) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-metoxi-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (160) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-((metilamino)metil)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (161) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (162, 163) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)-4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (164) 7-((4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (165) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (166) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (167) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (168) 3-(2,6-diclorofenil)-1-(3-((metilamino)metil)fenil)-7-((4-morfolinofenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (169) 3-(2,6-diclorofenil)-1-etil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (170) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-1-etil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (171) 3-(2,6-diclorofenil)-1-fenil-7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (172) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (173) 7-((4-(3-oxa-7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan-7-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (174) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-((etilamino)metil)-4-morfolinofenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (175) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (176) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (177) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-

- d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (178) 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (179) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 5 (180) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-(hidroximetil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (181) 7-((4-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-3-(hidroximetil)fenil)amino)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 10 (182) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona;
 (183) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona; y
 15 (184, 185) 3-(2,6-diclorofenil)-7-((4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-1-metil-2,3-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal o derivado N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12 para uso en terapia.
- 30 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.