

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 290**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/US2010/054853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10827573 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2493313**

54 Título: **Inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

29.10.2009 US 256222 P

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

09.03.2018

73 Titular/es:

**GENOSCO (50.0%)
12801 Busch Place
Santa Fe Springs, CA 90670, US y
OSCOTEC INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KIM, HONG WOO;
KOH, JONG SUNG;
LEE, JAEKYOO;
SONG, HO-JUHN;
KIM, YOUNGSAM;
LEE, HEE KYU;
CHOI, JANG-SIK;
LIM, SUN-HEE y
CHANG, SUNHWA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 658 290 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/256.222, presentada el 29 de octubre de 2009.

10 Antecedentes de la invención

Las proteína cinasas incluyen un gran conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas que catalizan la transferencia del fosfato terminal de ATP al grupo hidroxilo de restos de tirosina, serina y/o treonina de las proteínas. Las proteínas cinasas se clasifican en familias por los sustratos que fosforilan, por ejemplo, las proteína tirosina cinasas (PTK) y las proteína serina/treonina cinasas.

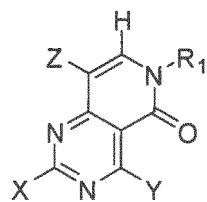
La fosforilación mediante una o más proteína cinasas provoca un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) cambiando la actividad enzimática, la localización celular o la asociación con otras proteínas. Las proteína cinasas desempeñan una función vital, no solamente en el control del crecimiento y la diferenciación celular, sino también en la regulación de una amplia diversidad de rutas celulares de transducción de señales en que las proteína cinasas regulan de forma eficaz la producción de factores de crecimiento y diversas citosinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Los ejemplos de proteína tirosina cinasas incluyen SYK, PYK2, FAK, ALK, AXL, CSF1R, FLT3, JAK2 (dominioJHI-catalítico), JAK3 (dominioJHI-catalítico), KIT, KIT (D816V), KIT (V559D, T670I), PDGFRB, RET, TYK2 y ZAP70. Los ejemplos de proteína serina/treonina cinasas incluyen PIM1, AURKA, AURKB, BMPR2, JNK1, JNK2, JNK3, LKB1, LRRK2, LRRK2 (G2019S), MLK1, PAK4, PLK4, RSK2 (Dom.Cin.1-N-terminal), SNARK, SRPK3 y TAK1.

La regulación incorrecta de estas proteína cinasas se ha implicado en numerosas enfermedades y trastornos tales como trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (por ejemplo, asma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome inflamatorio del intestino y psoriasis), enfermedades de los huesos (por ejemplo, osteoporosis), trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes), trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, cáncer, reestenosis, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas. Aunque la importancia biológica y clínica de las proteína cinasas se ha reconocido en el campo, sigue existiendo una necesidad continuada de compuestos que inhiban las proteína cinasas para proporcionar un tratamiento clínico eficaz y seguro para las enfermedades asociadas con o mediadas por proteína cinasas. También existe la necesidad de métodos de administración de dichos compuestos, formulaciones farmacéuticas y medicamentos a pacientes o sujetos que lo necesiten. El documento WO2010/019637 divulga derivados de pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona como inhibidores de PIDK1 útiles para el tratamiento de cánceres.

40 Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):

45



Fórmula (I)

50 en la que: R^1 es H,
X es NR^2R^3 o NR^4R^5
Y es NHR^6 y
Z se selecciona entre H, halógeno o alquilo C_1-C_3 ; en la que:

55 R^2 y R^3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman:

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene ningún heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están enlazados R^2 y R^3 , en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-2 R^7 y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono

con 0-4 R⁸, en el que R⁷ es hidroxilo, heterocicloalquilo o NR⁹R⁹ y R⁸ es hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, COOR⁹, (CH₂)_nNR⁹R⁹, o (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, en el que cada n es independientemente 1, 2 o 3 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo; o

5 ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

10 cada R₉ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₃-C₆, alquil C₂-C₆-ciano, alquil C₂-C₆-sulfona, cicloalquil C₃-C₆-sulfona, sulfonamida C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo (C₁-C₆) o heteroarilo, en los que el alquilo, alquinilo, alquiliano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R²⁵;

R¹⁰ es C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, o S(O)_nR⁹, en el que n es 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo (C₁-C₆);

15 R⁵ es arilalquilo (C₁-C₃), en el que el grupo arilo está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-3 R¹¹, en el que R¹¹ se selecciona independientemente entre OR⁹, NR⁹R⁹, NR⁹COR⁹, o NR⁹S(O)_nR⁹, en el que n es 1 o 2;

R⁶ es arilo, y en el que el arilo está sustituido en uno o más átomos de carbono con CF₃, en el que el arilo de R⁶ se selecciona independientemente entre:

20 i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros;

ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o

iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

25 R¹⁵ y R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman:

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵;

30 ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵;

iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴; o

35 iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴;

40 cada R²⁵ se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo (C₁-C₆), arilo, halo, OCF₃, OR¹³, o NR¹⁵R¹⁶; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de fórmula (I) son útiles para inhibir una o más proteína cinasas y para tratar enfermedades y trastornos que están mediados por las proteína cinasas, tales como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, infección, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.

50 Se describen, aunque no forman parte de la presente invención, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas se formulan para administración intravenosa, administración subcutánea, inhalación, administración oral, administración rectal, parenteral, administración intravítrea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración ótica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial o administración sublingual. En otras realizaciones, dicha composición farmacéutica se formula como comprimidos, píldoras, cápsulas, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una solución, un gel, una emulsión, una pomada, 55 colirio o gotas para el oído.

60 Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos de inhibición de SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 o TYK2, que señalizan *in vivo* o *in vitro*, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

65 Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar una enfermedad o afección de la proliferación celular, tal como cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas o medicamentos del mismo, donde la enfermedad o la afección de

proliferación celular incluye, por ejemplo, linfoma, osteosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, cáncer broncopulmonar, cáncer de útero o cáncer gastrointestinal. En un aspecto, la presente invención proporciona métodos de inhibición del crecimiento de las células cancerosas con el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 o TYK2 en un paciente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

Además se describe, pero no forma parte de la presente invención, el uso del compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 o TYK2

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para inhibir una proteína cinasa, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo. La proteína cinasa incluye, aunque sin limitación, la cinasa SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 o TYK2.

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para inhibir una proteína cinasa, que comprenden poner en contacto una célula con el compuesto de fórmula (I). En cierta realización, el compuesto de fórmula (I) inhibe de forma eficaz la actividad de una o más cinasas seleccionadas de SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 y TYK2

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por proteína cinasa, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica o un medicamento del mismo. La proteína cinasa incluye, aunque sin limitación, SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2 (G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 y TYK2.

En ciertas realizaciones, las enfermedades o afecciones mediadas por proteína cinasa son enfermedades o afecciones inflamatorias, enfermedades respiratorias o enfermedades o afecciones autoinmunitarias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, enfermedades asociadas a VIH o lupus.

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar una enfermedad o afección neurológica/neurodegenerativa por la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable. En cierta realización, dicha enfermedad o afección neurológica/neurodegenerativa incluye, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, traumatismo directo o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o del tronco cerebral), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de los discos y ciática.

Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos para tratar una enfermedad cardiovascular mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable. Dicha enfermedad cardiovascular afecta al corazón o a los vasos sanguíneos e incluye, por ejemplo, aterosclerosis, arritmias, angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, apoplejía, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido, lesión por reperfusión después de isquemia de un órgano o un tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala, vasoconstricción, anomalía vascular o inflamación.

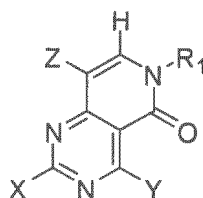
Además se describen, pero no forman parte de la presente invención, métodos de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por cinasa mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente terapéutico.

En los métodos anteriores para el uso del compuesto de la invención, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable se administra a un sistema que comprende células o tejidos. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto humano o animal.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un grupo de derivados de pirido[4,3,-d]pirimidin-5-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para inhibir una o más proteína cinasas y para tratar enfermedades y trastornos que están mediados por las proteína cinasas, por ejemplo, enfermedades proliferativas celulares, enfermedades autoinmunes, infección, enfermedad cardiovascular y enfermedades neurodegenerativas. También se describen métodos de síntesis y administración de los derivados de pirido[4,3,-d]pirimidin-5-ona. Se describen adicionalmente formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable de los mismos. La invención también proporciona intermedios útiles generados durante la síntesis de los compuestos derivados de pirido[4,3,-d]pirimidin-5-ona.

En el presente documento se desvela una nueva clase de compuestos que tienen la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para inhibir proteína cinasas.



Fórmula (I)

en la que: R¹ es H,
X es NR²R³ o NR⁴R⁵
Y es NHR⁶ y

Z se selecciona entre H, halógeno o alquilo C₁-C₃; en la que:

R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene ningún heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están enlazados R² y R³, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-2 R⁷ y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 0-4 R⁸, en el que R⁷ es hidroxilo, heterocicloalquilo o NR⁹R⁹ y R⁸ es hidroxialquilo (C₁-C₆), arilo, COOR⁹, (CH₂)_nNR⁹R⁹, o (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, en el que cada n es independientemente 1, 2 o 3 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo; o
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

cada R₉ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₂, alquinilo C₃-C₆, alquil C₂-C₆-ciano, alquil C₂-C₆-sulfona, cicloalquil C₃-C₆-sulfona, sulfonamida C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, arilalquilo (C₁-C₆) o heteroarilo, en los que el alquilo, alquinilo, alquiliiano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R²⁵;

R¹⁰ es C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, o S(O)_nR⁹, en el que n es 1 o 2;

R⁴ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ o hidroxialquilo (C₁-C₆);

R⁵ es arilalquilo (C₁-C₃), en el que el grupo arilo está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-3 R¹¹, en el que R¹¹ se selecciona independientemente entre OR⁹, NR⁹R⁹, NR⁹COR⁹, o NR⁹S(O)_nR⁹, en el que n es 1 o 2,

R⁶ es arilo, y en el que el arilo está sustituido en uno o más átomos de carbono con CF₃, en el que el arilo de R⁶ se selecciona independientemente entre:

- i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros;
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o
- iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

R¹⁵ y R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ;
- ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ;
- iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} ; o
- iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} ;

cada R^{21} se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilalquilo (C_1-C_6), arilo, halo, OCF_3 , OR^{13} , o $NR^{15}R^{16}$

Se describe adicionalmente, pero no es parte de la invención, lo siguiente:

Cuando R^1 es H e Y es NHR^{17} o R^{17} , entonces

X es OR^{18} , $NR^{15}R^{16}$, NHR^{18} , $NR^{18}R^{19}$, o $NR^{19}R^{20}$ y

Z es H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alquinilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_8 , en los que el alquilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano, en la que:

R^{17} se selecciona entre arilalquilo (C_1-C_6), arilo o heteroarilo, en el que el arilo o el heteroarilo está sustituido en uno o más átomos de carbono con al menos un R^{21} y 0-2 R^{22} y el grupo arilo de dicho arilalquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con halo;

R^{21} se selecciona independientemente entre amino, hidroxilo, CF_3 , OCF_3 , O-arilo, $S(O)_nR^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$ ($R^{15}R^{16}$ son como se han descrito anteriormente);

R^{22} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , OCF_3 , $S(O)_n$ alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_4-C_6 , arilo, arilalquilo (C_1-C_6), heteroarilo, halo, SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2 , CN , $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $CONR^{15}R^{16}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $NR^{13}S(O)_nR^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2 y en el que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} ;

R^{18} se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_4-C_6 , arilo, arilalquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_2-C_6), aminoalquilo (C_2-C_6), haloalquilo o heteroarilo, en los que el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} ;

cada R^{19} se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , hidroxialquilo (C_2-C_6), aminoalquilo (C_2-C_6), alquil C_2-C_6 -ciano, alquil C_2-C_6 -sulfona, sulfonamida C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_4-C_6 , arilo, arilalquilo (C_1-C_6), haloalquilo o heteroarilo, en los que el alquilo, alqueno, alquinilo, alquil-ciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} ;

R^{20} es $C(O)R^{19}$, $COOR^{19}$, $C(O)NR^{19}R^{19}$ o $S(O)_nR^{19}$, en el que n es 1 o 2;

cada R^{25} se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalqueno C_4-C_6 , arilalquilo (C_1-C_6), arilo, halo, haloalquilo, oxo, oxima, CF_3 , SR^{13} , OCF_3 , OR^{13} , $OC(O)CH_2R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nNR^{13}R^{13}$, $COOR^{13}$, CN , $C(O)R^{13}$, $C(O)CF_3$, $CONR^{15}R^{16}$, $CONH_2$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2 y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 .

Se describe adicionalmente, pero no es parte de la invención, lo siguiente:

Cuando R^1 es CH_3 , entonces

X es NH_2 o NHR^6 como se ha descrito anteriormente,

Y es NHR^6 o R^6 como se ha descrito anteriormente, y

Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano.

En un aspecto determinado, R^1 es H, X es NR^2R^3 , e Y es NHR^6 . Z puede ser H, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. NHR^6 se describe más adelante.

NR^2R^3 :-

R^2 y R^3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene ningún heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están enlazados R^2 y R^3 , en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-2 R^7 y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 0-4 R^8 , en el que R^7 es hidroxilo, heterocicloalquilo o NR^9R^9 y R^8 es hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, COOR^9 , $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^9$, o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$, en el que cada n es independientemente 1, 2 o 3 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo; o
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

cada R_9 se selecciona independientemente entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_2\text{-C}_9$ -ciano, alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -sulfona, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sulfona, sulfonamida $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o heteroarilo, en los que el alquilo, alquinilo, alquilciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} . R^{10} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, o $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, en el que n es 1 o 2.

En determinados aspectos, R^1 es H, X es NR^4R^5 , e Y es NHR^6 . Z puede ser H, halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. NHR^6 se describe más adelante.

R^4 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y R^5 es arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), en el que el grupo arilo está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-3 R^{11} , en el que R^{11} se selecciona independientemente entre OR^9 , NR^9R^9 , NR^9COR^9 , o $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, en el que n es 1 o 2. R^9 se selecciona independientemente entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -ciano, alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -sulfona, cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -sulfona, sulfonamida $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o heteroarilo, en los que el alquilo, alquinilo, alquilciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} .

En la presente invención, Y es NHR^6 . R^6 es arilo, y en el que el arilo está sustituido en uno o más átomos de carbono con CF_3 , en el que el arilo de R^6 se selecciona independientemente entre:

- i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros;
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o
- iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la reivindicación 1, que el arilo de R^6 es un arilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en: i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros; ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; y iv) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene un carbonilo, carboxamida o sulfoxamida. El arilo de R^6 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con R^{12} . El arilo de R^6 es fenilo opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con R^{12} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la reivindicación 1, que R^{12} se selecciona independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OCF_3 , CF_3 , $\text{S}(\text{O})_n\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquenilo $\text{C}_4\text{-C}_6$, arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo, halo, haloalquilo, SR^{13} , OR^{13} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, COOR^{13} , NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2; y en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} . En una realización, R^{12} se selecciona independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, CF_3 , OCF_3 , $\text{S}(\text{O})_n\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquenilo $\text{C}_4\text{-C}_6$, arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilo, halo, SR^{13} , OR^{13} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, COOR^{13} , NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, en el que cada n es independientemente 1

o 2. En una realización, R^{12} se selecciona independientemente entre CF_3 , OCF_3 , $COOCH_3$, metoxi, metilo, flúor, cloro, bromo, yodo, $S(O)_2CH_3$, morfolino, piperazinilo o acetilpiperazinilo. Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la reivindicación 1, que el arilo de R^{12} se selecciona independientemente entre: i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros; ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o iv) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene una carboxamida o sulfoxamida.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la reivindicación 1, que R^{12} puede ser SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, CN , $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$, en los que cada R^{13} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilciano C_2-C_6 , alquil C_2-C_6 -sulfona, sulfonamida C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_6 , arilo, alcoxi, arilalquilo (C_1-C_6), haloalquilo o heteroarilo y R^{14} es $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $SO_2NR^{13}R^{13}$, o $S(O)_nR^{13}$, en el que n es 1 o 2 y el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquil-ciano, alquil-sulfona, alquil-sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, alcoxi, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la reivindicación 1, que R^{12} es $NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman: i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ; ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ; iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} ; o iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} .

En una realización, R^6 es el grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros o grupo arilo bicíclico de 9-10 miembros opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido es fenilo. En otra realización, el grupo arilo bicíclico de 9-10 miembros es naftilo, quinolinilo, indazoilo, indolilo o dihidrobenzodioxinilo. En una realización, el fenilo de R^6 está opcionalmente sustituido con 1-4 grupos de metilo ($-CH_3$), metoxi ($-OCH_3$), metilsulfona ($-S(O)_2CH_3$), amino (NH_2), hidroxilo ($-OH$), CF_3 , OCF_3 , halo (F, Br, I o Cl), fenilo, fenoxi, piperazinilo, acetilpiperazinilo o morfolino.

Se describe adicionalmente, pero no es parte de la presente invención, que R^1 es H; Y es NHR^{17} o R^{17} ; y X es NHR^{18} . Z se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alquinilo C_2-C_4 , arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_8 , en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano.

En el presente documento, R^{17} puede ser arilalquilo (C_1-C_6), arilo o heteroarilo, en el que el arilo o el heteroarilo de R^{17} está sustituido en dos o más átomos de carbono con al menos un R^{21} y 0-2 R^{22} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{21} es amino, hidroxilo, CF_3 , OCF_3 , O-arilo, $S(O)_nR^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{22} puede seleccionarse independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , OCF_3 , $S(O)_n$ alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_6 , heteroarilo, halo, haloalquilo, SR^{13} , OR^{13} , $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2 , CN , $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, o $NR^{15}R^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2; y el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} ; y el grupo arilo de dicho arilalquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con halo.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que el arilo del O-arilo de R^{21} se selecciona independientemente entre: i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros; ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o iv) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene una carboxamida o sulfoxamida.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que el arilo o heteroarilo de R^{17} es un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros sustituido con al menos un grupo seleccionado entre CF_3 , OCF_3 , O-arilo o $NR^{15}R^{16}$ en el uno o más átomos de carbono. En una realización, el grupo arilo monocíclico es fenilo sustituido con

al menos un grupo seleccionado entre CF_3 , OCF_3 , O-arilo o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ en el uno o más átomos de carbono, en el que $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ es morfolino opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, tiomorfolino, piperidinilo o pirrolidinilo. El piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1, 2 o 3 R^{25} o en un átomo de nitrógeno con R^{13} o R^{14} .

R^{18} se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquenilo $\text{C}_4\text{-C}_6$, arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), haloalquilo o heteroarilo, en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{18} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más arilo, alquilo, halo, R^{23} o R^{24} . Cada R^{23} es independientemente CF_3 , OCF_3 , SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, siendo cada n independientemente 1 o 2. Cada R^{24} se selecciona entre un grupo monocíclico de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, un grupo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos o un grupo tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-8 heteroátomos. Los heteroátomos de R^{24} son independientemente oxígeno, nitrógeno o azufre y R^{24} está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} . Cero, uno, dos, tres o cuatro átomos de R^{24} están opcionalmente e independientemente sustituidos con R^{13} . En una realización, el grupo arilo unido al alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^{18} está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-3 R^{11} que se seleccionan independientemente entre OR^9 , NR^9R^9 , NR^9COR^9 , o $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, en el que n es 1 o 2. Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^{18} es alquilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre amino, hidroxilo, fenilo, bencilo o morfolino.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{18} es alquenilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más, arilo, alquilo, halo, R^{23} , o R^{24} . Cada R^{23} se selecciona independientemente entre CF_3 , OCF_3 , SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2. Cada R^{24} se selecciona independientemente entre: un grupo monocíclico de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos; un bicíclico de 8-12 que tiene 1-5 heteroátomos; o un grupo tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-8 heteroátomos, y los heteroátomos de R^{24} se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre. R^{24} está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} . Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que cero, uno, dos, tres o cuatro átomos de R^{24} están opcionalmente e independientemente sustituidos con R^{13} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{18} es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más, arilo, alquilo, halo, R^{23} o R^{24} . Cada R^{23} se selecciona independientemente entre CF_3 , OCF_3 , SR^{13} , OR^{13} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, o $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, en el que cada n es independientemente 1 o 2. Cada R^{24} se selecciona independientemente entre un grupo monocíclico de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, un grupo bicíclico de 8-12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos, o un grupo tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-8 heteroátomos, y los heteroátomos de R^{24} se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre. R^{24} está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} . Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que cero, uno, dos, tres o cuatro átomos de R^{24} están opcionalmente e independientemente sustituidos con R^{13} .

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^{18} es heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$. En una realización, el heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ es un monociclo de 5-7 miembros que tiene un heteroátomo. El heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre o sulfona, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con R^{19} . R^{19} se selecciona independientemente entre hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -ciano, alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -sulfona, sulfonamida $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_8$. En una realización, el monociclo 5-7 es morfolina opcionalmente sustituida, tetrahidrofurano, tiomorfolina, piperazina u homopiperazina.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^1 es H, Y es NHR^{17} o R^{17} , y X es OR^{18} . Z es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. R^{17} y R^{18} se han descrito anteriormente.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R^1 es H; Y es NHR^{17} o R^{17} ; y X es $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$. Z se selecciona entre H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. R^{17} y R^{18} son como se han descrito anteriormente. R^{19} se selecciona independientemente entre hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), aminoalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -ciano, alquil $\text{C}_2\text{-C}_6$ -sulfona, sulfonamida $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_8$.

En determinados aspectos, R^1 es H; Y es NHR^{17} o R^{17} ; y X es $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$. Z se selecciona entre H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. R^{17} se ha descrito anteriormente. R^{19} se

selecciona independientemente entre hidroxialquilo (C₂-C₆), aminoalquilo (C₂-C₆), alquil C₂-C₆-ciano, alquil C₂-C₆-sulfona, sulfonamida C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₄-C₈. R²⁰ se selecciona entre C(O)R¹⁹, COOR¹⁹, C(O)NR¹⁹R¹⁹, o S(O)_nR¹⁹, en el que n es 1 o 2.

5 Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R¹ es H; Y es NHR¹⁷ o R¹⁷; y X es NR¹⁵R¹⁶. Z se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₄, arilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₈, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, alquilo o ciano. R¹⁷ se ha descrito anteriormente. R¹³ y R¹⁶ de NR¹⁵R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman: i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵; ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵; iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴; o iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴.

20 Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que NR¹⁵R¹⁶ es el grupo monocíclico saturado de 4-6 miembros opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-4 R²⁵. Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que el grupo monocíclico saturado de 4-6 miembros se selecciona entre piperidina o pirrolidina opcionalmente sustituida con 1-4 grupos seleccionados entre hidroxil, amino, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) o fenilo.

25 Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que NR¹⁵R¹⁶ es un grupo heterocíclico saturado de 5-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo heterocíclico de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con hidroxil, amino, alquilo C₁-C₆ o fenilo en uno o más átomos de carbono o átomos de nitrógeno. El grupo heterocíclico saturado de 5-8 miembros se selecciona entre morfolina, tiomorfolina, piperazina u homopiperazina opcionalmente sustituida con 1-4 grupos seleccionados entre hidroxil, amino, alquilo C₁-C₆ y fenilo, en el que cada alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más amino o hidroxil. Los 1-2 heteroátomos son nitrógeno y los átomos de nitrógeno están independientemente sustituidos con alquilo C₁-C₆, C(O)alquilo C₁-C₃ o S(O)₂alquilo C₁-C₃, en el que el alquilo está opcionalmente e independientemente sustituido con amino o hidroxil.

35 Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que el grupo arilo de R²⁵ se selecciona entre: i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros; ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o iv) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene un carbonilo, carboxamida o sulfoxamida.

Se describe, pero no entra dentro del ámbito de la presente invención, que R¹ es metilo, X se selecciona entre NH₂ o NHR⁶, e Y se selecciona entre R⁶ o NHR⁶.

45 En una realización, Z es H, halo, alquilo C₁-C₃, alquinilo o fenilo.

Los ejemplos de la presente invención incluyen:

50 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
clorhidrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro metil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

55 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
(R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro-metil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

60 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
N-(2-((5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanosulfonamida;

65 (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-(trifluoro metil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

N-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclopropanosulfonamida;

clorhidrato de (*S*)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-(4-oxopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-(bencil(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

N-(2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanosulfonamida;

2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

(*R*)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

(*S*)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

(*R*)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

(*S*)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il amino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-(2-aminobencilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

(*R*)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxi)etil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxilato de metilo;

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona;

8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

clorhidrato de (*R*)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-yodo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona;

El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "arilalquilo" o "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo ramificada o lineal que tiene de 1 a 15 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo y similares. Un alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados según se define en las reivindicaciones. El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentilo, y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados según se define en las reivindicaciones. El término "hetero" se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillo por al menos un heteroátomo, tal como N, S y O.

El término "heterocicloalquilo" significa un anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono y de hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferentemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, sulfona o sulfóxido. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomo en el grupo de anillo siempre y cuando el grupo de anillo no se vuelva aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina, aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo y piranilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, el término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace e incluyen etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo, y similares. Un alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace e incluyen etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo. Un alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo anteriores enlazados a través de oxígeno, los ejemplos de los mismos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi. Además, alcoxi también se refiere a poliéteres, tales como $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, y similares. Un alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a grupos aromáticos, monocíclicos o policíclicos, sin sustituir o sustituidos, e incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye anillos fenilo condensados a un anillo carbocíclico no aromático o a un grupo heterocíclico. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con "anillo", "grupo aromático", y "anillo aromático". Los grupos heteroarilo tienen de 4 a 14 átomos, de 1 a 9 de los cuales se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en O, S y N. Los grupos heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos en un grupo aromático de 5-8 miembros. Un arilo o heteroarilo puede ser un anillo aromático mono o bicíclico. Los grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen, por ejemplo, fenilo, quinolinilo, indazoilo, indolilo, dihidrobenzodioxinilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, piridilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etilbenzotienilo, furanilo, 3,4-dietilfuranilo, naftilo, 4,7-dicloronaftilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol. Un arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados como se define en las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo arilo monocíclico" se refiere a un arilo sin sustituir o sustituido e incluye, por ejemplo, fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen $-CF_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$. Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo arilo. Los ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo ($C_6H_5CH_2-$).

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a cualquier derivado de hidroxilo del radical alquilo. El término "hidroxialquilo" incluye cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo $-OH$.

Como se usa en este documento, la expresión "panel de cinasas" se refiere a una lista de cinasas, incluyendo, aunque sin limitación, ABL1 (E255K)-fosforilada, ABL1(T315I)-fosforilada, ABL1-fosforilada, ACVR1B, ADCK3, AKT1, AKT2, ALK, AURKA, AURKB, AXL, BMPR2, BRAF, BRAF(V600E), BTK, CDK11, CDK2, CDK3, CDK7, CDK9, CHEK1, CSF1R, CSNK1D, CSNK1G2, DCAMKL1, DYRK1B, EGFR, EGFR(L858R), EPHA2, ERBB2, ERBB4, ERK1, FAK, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, GSK3B, IGF1R, IKK- α , IKK- β , INSR, JAK2 (dominioJH1-catalítico), JAK3 (dominioJH1-catalítico), JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D,T670I), LKB1, LRRK2, LRRK2 (G2019S), MAP3K4, MAPKAPK2, MARK3, MEK1, MEK2, MET, MKNK1, MKNK2, MLK1, MTOR, p38-alfa, p38-beta, PAK1, PAK2, PAK4, PCTK1, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PIM2, PIM3, PKAC-alfa, PLK1, PLK3, PLK4, PRKCE, PYK2, RAF1, RET, RIOK2, ROCK2, RSK2, SNARK, SRC, SRPK3, SYK, TAK1, TGFBR1, TIE2, TRKA, TSSK1B, TYK2 (JH1dominio-catalítico), ULK2, VEGFR2, YANK3 y ZAP70. Los paneles de ensayo de cinasa que contienen las cinasas descritas en este documento están disponibles en el mercado para el perfilado bioquímico de inhibidores de cinasa por su selectividad.

Como se usa en este documento, la expresión "trastorno dermatológico" se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, aunque sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos ampollares, colagenosis, eczema por dermatitis por contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson y urticaria.

Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso" se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, incluyendo, aunque sin limitación, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, las encontradas después de traumatismo directo o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o del tronco cerebral), así

como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa de los discos y ciática. El acrónimo "SNC" se refiere al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

5 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como la nariz, la garganta, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, aunque sin limitación, asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma grave agudo, asma crónica, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de aparición en la niñez, asma de aparición en el adulto, asma por tos, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

15 Como se usa en este documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento anómalo de las células, que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar. Los tipos de cáncer incluyen, aunque sin limitación, tumores sólidos, tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), de próstata, pial (melanoma) o tumores hemáticos (tales como las leucemias).

20 Como se usa en este documento, el término "fibrosis" o "trastorno fibrosante" se refiere a afecciones que siguen a una inflamación aguda o crónica y están asociadas con la acumulación anómala de células y/o colágeno e incluyen, aunque sin limitación, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, el riñón, las articulaciones, el pulmón o la piel, e incluye trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

25 Como se usa en este documento, la expresión "trastornos inflamatorios" se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, por la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, a partir de vasodilatación), enrojecimiento (rubor, a partir de la vasodilatación y el flujo sanguíneo aumentado), hinchazón (tumor, a partir de un flujo entrante excesivo o un flujo saliente restringido de líquido) y pérdida de función, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente. La inflamación adopta muchas formas e incluye, aunque sin limitación, inflamación que es una o más de las siguientes, aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurante, tóxica, traumática y/o ulcerante. Los trastornos inflamatorios adicionales incluyen, sin limitación, los que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); el tubo gastrointestinal; piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso diseminado).

40 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos o ambos, incluyendo, aunque sin limitación, aterosclerosis, arritmias, angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, apoplejía, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido, lesión por reperusión después de isquemia de un órgano o un tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala, vasoconstricción, anomalía vascular o inflamación.

45 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad de los huesos" significa una enfermedad o afección del hueso, incluyendo, aunque sin limitación, remodelado, pérdida o ganancia inapropiada de los huesos, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis, osteoporosis y enfermedad de Paget.

50 Como se usa en este documento, el término "inhibidor" se refiere a un compuesto que inhibe una o más cinasas descritas en este documento. Por ejemplo, la expresión "inhibidor de SYK" se refiere a un compuesto que inhibe el receptor de SYK o reduce el efecto de señalización.

55 Como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en este documento. Dichos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseados o interactuar de una manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en que están contenidos.

60 Como se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en este documento.

65 Como se usa en este documento, la expresión "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o la combinación de más de un ingrediente activo.

Como se usa en este documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en este documento con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

- 5 Como se usa en este documento, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor *in vivo*.

10 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por proteína cinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad proteína cinasa inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por proteína cinasas descritas en este documento. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, trastornos ampollares, colagenosis, eczema por dermatitis por contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio intestinal, VIH, lupus, linfoma, osteosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, cáncer broncopulmonar, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoporosis, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis, enfermedad de Paget, diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, reestenosis, fibrosis, aterosclerosis, arritmias, angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, apoplejía, arteriopatía obstructiva periférica, lesión por reperfusión después de isquemia de un órgano o un tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anómala, vasoconstricción, anomalía vascular, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas incluyendo infecciones víricas y fúngicas.

25 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por cinasa" o "enfermedad mediada por cinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad cinasa inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por un mecanismo de cinasa. Por ejemplo, "enfermedad mediada por SYK" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de SYK. Dichos estados patológicos mediados por SYK incluyen, aunque sin limitación, enfermedades inflamatorias, respiratorias y enfermedades autoinmunitarias, tales como, a modo de ejemplo únicamente, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, enfermedad asociada a VIH y lupus.

35 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por PYK2" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad PYK2 inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa PYK2. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, osteoporosis, artritis, leucemia mieloide, hipo-osmolalidad, sarcoma, crisis hemoblástica, glioma, eritroleucemia y cáncer.

40 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por ZAP70" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad ZAP70" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa ZAP70. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, enfermedades de inmunodeficiencia caracterizadas por una ausencia selectiva de linfocitos T CD8 positivos.

45 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por FAK" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad FAK" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa FAK. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, cáncer, degeneración macular o una afección asociada con niveles aumentados de forma aberrante de angiogénesis.

50 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por PIM1" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad PIM1 inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa PIM1. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, cáncer, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y síndromes de rechazo de trasplante de órganos.

55 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por FLT-3" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad FLT-3 inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa FLT-3. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, leucemia incluyendo leucemia mielógena aguda o una afección asociada con niveles aumentados de forma aberrante de cinasa FLT3.

60 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por RET" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad RET inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa RET. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, cáncer de tiroides, una afección asociada con niveles aumentados de forma aberrante de cinasa RET.

65

5 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por JAK2" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad JAK2 inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa JAK2. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, policitemia vera, trombocitopenia esencial, otros trastornos mieloproliferativos de cáncer o una afección asociada con niveles aumentados de forma aberrante de cinasa JAK2.

10 Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad mediada por LRRK2" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad LRRK2 inapropiada" se refiere a cualquier estado patológico mediado o modulado por mecanismos de la cinasa LRRK2. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Parkinson, otra enfermedad neurodegenerativa o una afección asociada con niveles aumentados de forma aberrante de angiogénesis.

15 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, provoca una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

20 Como se usa en este documento, el término "tratar", "tratante" o "tratamiento" se refiere a métodos de alivio, disminución o mejora de una enfermedad o síntomas de la afección, prevención de síntomas adicionales, mejora o prevención de causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibición de la enfermedad o afección, detención del desarrollo de la enfermedad o afección, alivio de la enfermedad o afección, provocación de la regresión de la enfermedad o afección, alivio de una afección causada por la enfermedad o afección, o detención de los síntomas de la enfermedad o afección de forma profiláctica t/o terapéutica.

25 Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes con los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético.

30 Como se usa en este documento, el término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y animales que no son mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin limitación, seres humanos, chimpancés, simios, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de animales que no son mamíferos incluyen, aunque sin limitación, aves, peces y similares.

35 Como se usa en este documento, el término "administración" o "administrar" el presente compuesto se refiere a proporcionar un compuesto de la invención y/o profármacos del mismo a un sujeto en necesidad de tratamiento.

40 Como se usa en este documento, el término "vehículo" se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en este documento en células o tejidos.

45 Como se usa en este documento, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté tratando.

50 Como se usa en este documento, el término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir un compuesto descrito en este documento antes de su suministro. Los diluyentes también pueden usarse para estabilizar los compuestos descritos en este documento.

55 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en este documento que se está administrando que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto divulgado en este documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como el estudio de aumento de dosis.

60 I. Proteína cinasas humanas

65 Las proteínas cinasas desempeñan una función central en la regulación de una amplia diversidad de procesos celulares y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Las proteínas cinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, por el que las cinasas unen covalentemente grupos fosfato a proteínas o a dianas lipídicas en respuesta a una diversidad de señales extracelulares. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen hormonas,

neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, eventos del ciclo celular, tensión ambiental y tensión nutricional. Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, la migración, la diferenciación celular, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

Los compuestos de la presente invención se cribaron frente al panel de cinasas e inhibieron la actividad de al menos una cinasa del panel. Los ejemplos de cinasas incluyen, aunque sin limitación, las cinasas SYK, ZAP70, PYK2, FAK, ALK, AXL, CSF1R, FLT3, JAK2 (dominioJH1-catalítico), JAK3(dominioJH1-catalítico), PDGFRB, RET, PIM1, AURKA, AURKB, BMPR2, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D, T670I), LKB1, LRRK2, LRRK2 (G2019S), MLK1, PAK4, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 y TYK2 y formas mutantes de las mismas. Por tanto, los compuestos y composiciones de la invención son útiles para tratar enfermedades o trastornos en que dichas cinasas contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno asociado con dichas cinasas.

Dichas enfermedades o trastornos incluyen, aunque sin limitación, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer broncopulmonar no microcítico, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, psoriasis, metástasis, dolor relacionado con cáncer y neuroblastoma, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades resultantes de una activación inapropiada del sistema inmunitario y enfermedades provocadas por una activación inapropiada de los sistemas nerviosos, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, retinopatía diabética, neovascularización coroidal debido a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión del líquido sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía del prematuro, hemangiomas infantiles, cáncer broncopulmonar no microcítico, de vejiga y de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades óseas, rechazo de trasplantes o de trasplantes de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, septicemia, enfermedades o trastornos proliferativos y de diferenciación de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos o afecciones relacionadas con el daño a los nervios y degeneración de los axones posterior a una lesión del cerebro o la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones víricas, cardiopatía, enfermedades de los pulmones o pulmonares o enfermedades del riñón o renales y bronquitis.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de la actividad cinasa y tienen beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con actividad cinasa inapropiada, en particular, en el tratamiento y la prevención de estados patológicos mediados por cinasa. Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos de regulación y, en particular, inhibición, de las cascadas de transducción de señales en que una cinasa desempeña una función. El método en general implica administrar a un sujeto o poner en contacto una célula que expresa la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento, profármaco o sal, un hidrato, un solvato, N-óxido y/o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para regular o inhibir la cascada de transducción de señales. Los métodos también se usan para regular y, en particular, inhibir, los procesos o respuestas celulares posteriores provocados por la activación de la cascada de transducción de señales de la cinasa particular. Los métodos también se pueden poner en práctica en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como una estrategia terapéutica hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de cinasa.

2. Composición farmacéutica

Para los usos terapéuticos de los compuestos proporcionados en este documento, incluyendo los compuestos de fórmula (I), o sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, dichos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces en solitario o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto proporcionado en este documento, incluyendo al menos un compuesto de fórmula (I), sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más vehículos, diluyentes, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, dichos compuestos y composiciones se administran individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los métodos de administración de dichos compuestos y composiciones incluyen, aunque sin limitación, administración intravenosa, inhalación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración intravítrea, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial, administración sublingual o administración ótica. Los compuestos proporcionados en este documento se administran mediante formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo comprimidos, cápsulas o elixires para

administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones estériles o suspensiones para administración parenteral o intramuscular, lociones, geles, pomadas o cremas para administración tópica y similares.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otras cosas, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. La dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado.

10 Las formas de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietyoduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

20 Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable se forma por reacción de la forma de base libre de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado incluyendo, pero sin limitación, ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formarato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

30 Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de bases o de adición de ácidos correspondientes, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácidos puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido sódico y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de bases puede convertirse en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

40 Los compuestos de la invención en una forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos de la invención mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80 °C.

45 Pueden prepararse derivados de profármaco de los compuestos de la invención por métodos conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; las enseñanzas completas del mismo se incorporan en el presente documento por referencia).

50 Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada puede encontrarse en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999, las enseñanzas completas del mismo se incorporan en el presente documento por referencia.

55 Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros puede realizarse usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente tomando ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Después, se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio analítico que no dé como resultado racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de sus mezclas racémicas puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, las enseñanzas completas del mismo se incorporan en el presente documento por referencia

Se preparan Compuestos de Fórmula (I) mediante procesos descritos en el presente documento y en los Ejemplos.

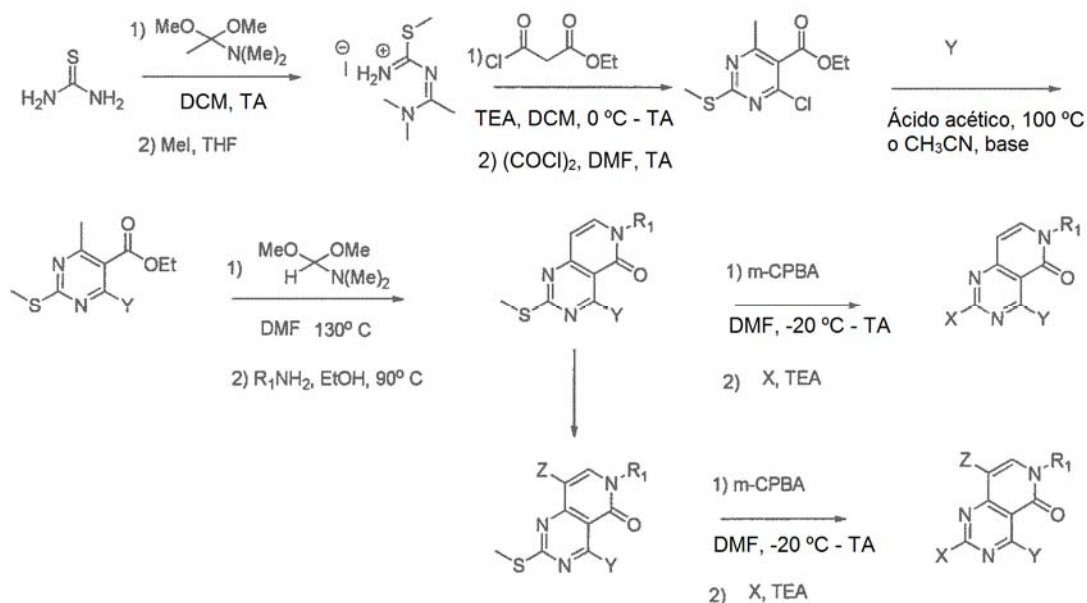
En determinadas realizaciones, se preparan compuestos de Fórmula (I):

- 5 (a) convirtiendo opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable; (c) convirtiendo opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma de no sal; (d) convirtiendo opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable; (e) convirtiendo opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada; (f) resolviendo opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros.
- 10

Ejemplos

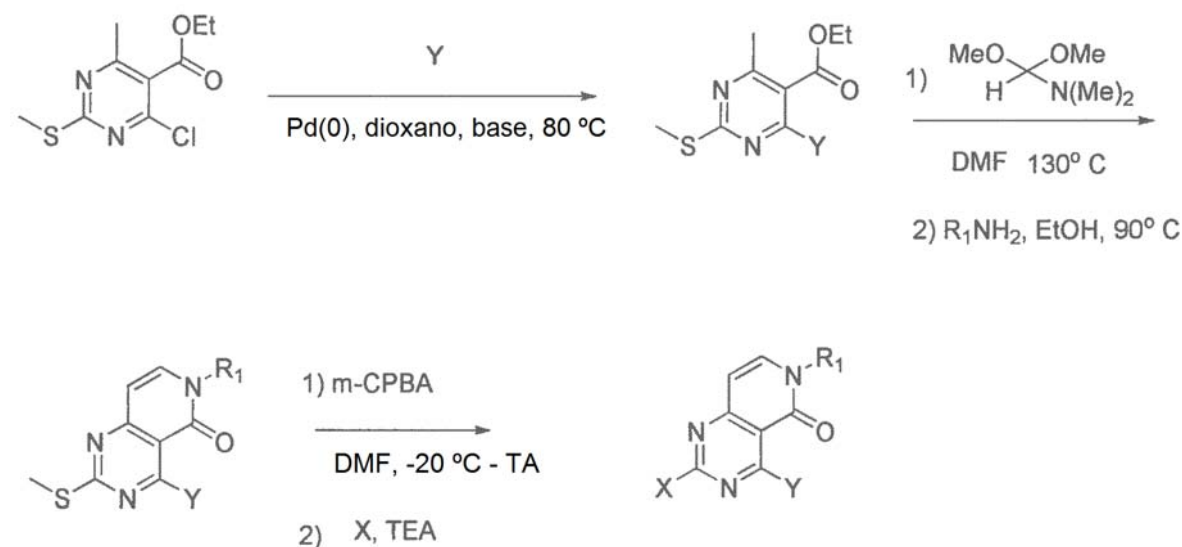
- 15 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención. Los ejemplos son únicamente para propósitos ilustrativos y no están destinados, ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Esquema 1



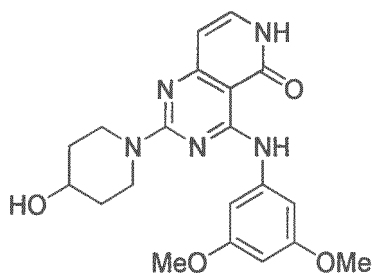
20

Esquema 2



Ejemplo 1 (para referencia)

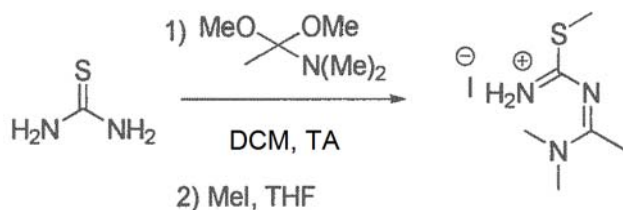
Síntesis de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3,-d]pirimidin-6(6H)-ona



5

Compuesto N.º 1

Ejemplo 1a: (1-Dimetilamino-etilideno)-2-metil-isotiurea

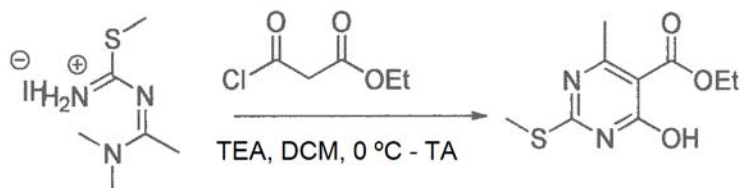


10

A la suspensión de tiourea (13,6 g, 178,6 mmol) en 130 ml de DCM se añadió *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (25 g, 187,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se condensó a presión reducida, proporcionando un residuo de color naranja. Al residuo se añadieron 100 ml de THF, dando como resultado una suspensión de color naranja. A la suspensión se añadió yodometano (14,5 ml) en un baño de hielo, y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas, dando como resultado precipitados. La reacción se controló por TLC. Los precipitados obtenidos de la solución se filtraron y se lavaron con THF frío, produciendo sólidos de color pardo pálido (44,89 g, 87,5 %).

15

20 Ejemplo 1b: 4-Hidroxi-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo

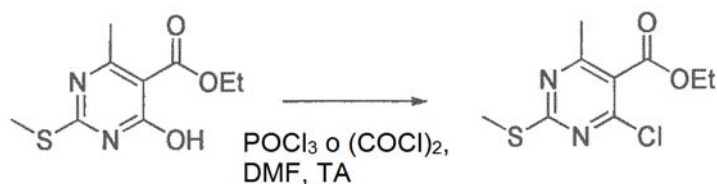


25

A la suspensión de (1-dimetilamino-etilideno)-2-metil-isotiurea (25 g, 7,1 mmol) en 200 ml de DCM se añadió 3-cloro-oxo-propionato de etilo (15,7 g, 104,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. A la solución se le añadió gota a gota lentamente trietilamina (30,3 ml, 220 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, una solución 2 N de HCl. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se condensó a presión reducida, produciendo un residuo de color amarillo. El residuo se recrystalizó en EtOAc, produciendo sólidos de color amarillo claro (6,49 g, 33 %). EM m/z: 229,1 (M+H)⁺.

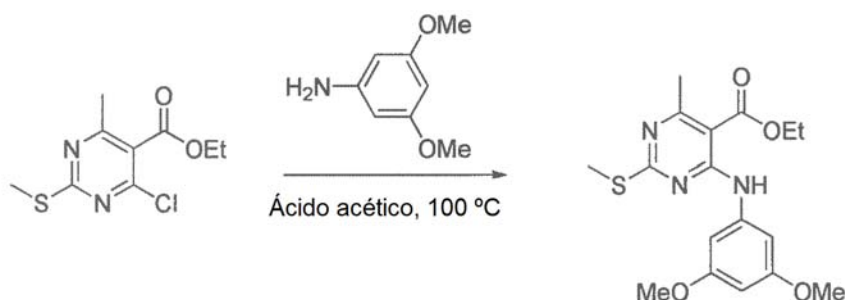
30

Ejemplo 1c: 4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo



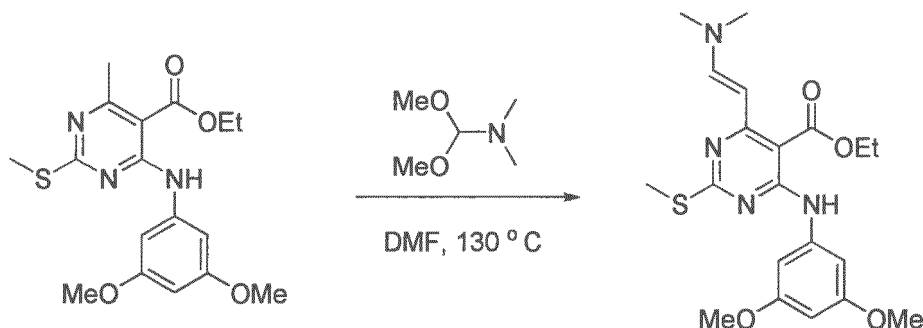
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-hidroxi-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,49 g, 28,4 mmol) en 14 ml de POCl₃. A la solución se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml), la mezcla de reacción se agitó a 80~90 °C durante 2 horas. La mezcla se condensó a presión reducida, produciendo el residuo de color pardo oscuro. Al residuo se añadió agua enfriada con hielo, después se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio, proporcionando un producto oleoso de color pardo oscuro (6,76 g, 96 %). EM m/z: 246,9 (M+H)⁺, 248,9 (isótopo).

Ejemplo 1d: 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo



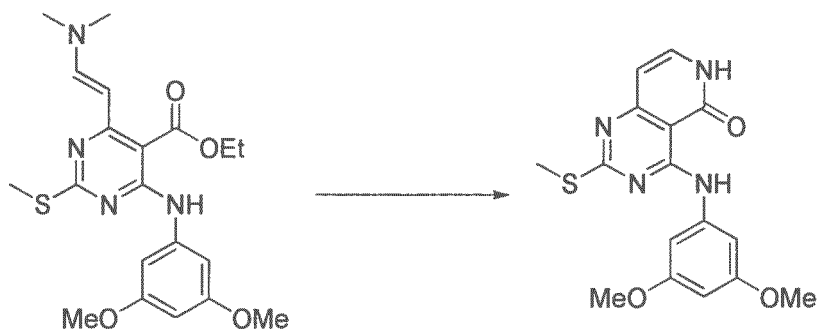
Un matraz de FR de 200 ml se cargó con 4-cloro-6-metil-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,76 g, 11,1 mmol) en 40 ml de acetonitrilo. A la solución se le añadió 3,5-dimetoxianilina (1,784 g, 11,4 mmol) y una solución conc. de HCl (494 ul, 5,6 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60~70 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se agitó durante 5 minutos más. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄ y se condensó a presión reducida, produciendo el residuo. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo, se secó a presión reducida, proporcionando sólidos de color amarillo pálido (2,92 g, 72 %). EM m/z: 364,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1e: 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo



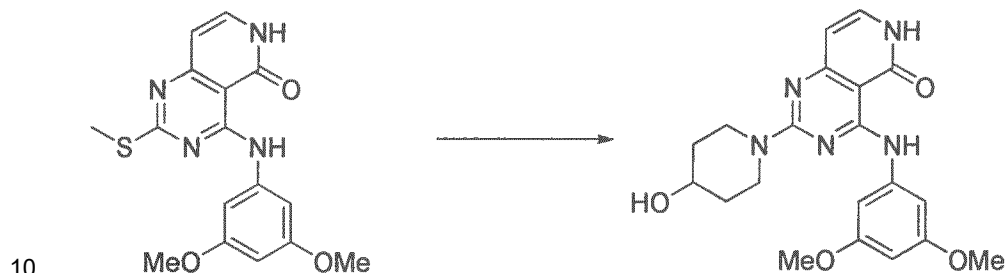
A la solución de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-metil-2(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,7 g, 7,4 mmol) en 30 ml de DMF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (1,58 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 2 horas. Después de controlar la reacción por TLC, se enfrió a temperatura ambiente, después la mezcla se diluyó con DCM y agua. Después de extraer tres veces con DCM desde la capa acuosa, la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La solución se condensó a presión reducida, produciendo una mezcla en bruto (3,16 g). La mezcla se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1f: 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



El material en bruto de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo (3,16 g) se disolvió en 45 ml de EtOH. A la solución se le añadió una solución al 30 % de NH₄OH (5,2 ml), la mezcla de reacción se agitó a 75~85 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos formados a partir de la solución se filtraron. El filtrado se condensó a presión reducida, dando como resultado el residuo sólido. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo. Los sólidos combinados se secaron a presión reducida, produciendo sólidos de color amarillo claro (1,47 g). EM m/z: 344,9 (M+H)⁺.

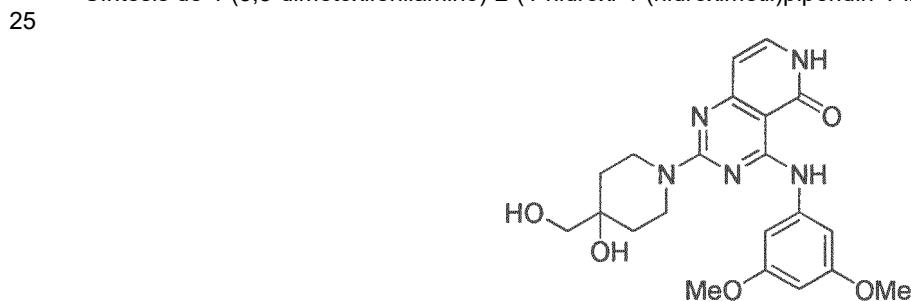
Ejemplo 1g: 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3,-d]pirimidin-6(6H)-ona



Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (151 mg, 0,44 mmol) en 7 ml de DMF a -20 °C. La solución se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. A la solución se le añadió m-CPBA (146,4 mg, 1,32 mmol) a esa temperatura y se agitó adicionalmente durante 30 min, calentándose a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM, confirmando el óxido correspondiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (354 µl, 1,32 mmol) y 4-hidroxipiperidina (134 mg, 1,32 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La reacción se controló por CL-EM. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio, produciendo un residuo de color pardo claro. Al residuo se añadió acetonitrilo (10 ml), proporcionando el compuesto del título, 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3,-d]pirimidin-6(6H)-ona (131 mg, 75 %). EM m/z: 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (para referencia)

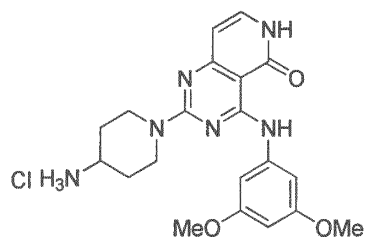
Síntesis de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Compuesto N.º 2

Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metil tio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,32 mmol) en 7 ml de DMF a -20 °C. La solución se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. A la solución fría se añadió m-CPBA (148 mg, 0,60 mmol) a esa temperatura y se agitó adicionalmente durante 30 min, calentándose a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM, confirmando el óxido correspondiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (83 µl, 0,6 mmol) y 4-hidroxipiperidin-4 carboxilato de metilo (96 mg, 0,60 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La reacción se controló por CL-EM. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio, produciendo un sólido de color amarillo, 1-(4-hidroxi-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo (57 mg, 63 %). Se disolvió en 8 ml de THF seco en un recipiente de reacción de 20 ml. A la mezcla se le añadió DIBAL 1,0 M en tolueno (1,95 ml, 1,95 mmol) a 0 °C. Se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de MeOH. Los disolventes se retiraron con un evaporador rotatorio, produciendo un residuo de color amarillo claro. El residuo se disolvió de nuevo en la mezcla de MeOH y DCM, produciendo los precipitados de color blanco. Estos se filtraron y el filtrado se condensó a presión reducida, proporcionando el polvo de color blanco, el compuesto del título, (26 mg, 24 %). EM m/z: 458 (M+1)⁺.

Ejemplo 3 (para referencia)

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-dimetoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Compuesto N.º 3

5

10

El compuesto del título (Compuesto 3; EM m/z: 398 (M+H)⁺) se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (40 mg, 0,29 mmol) y 4-(boc-amino)piperidina y tratando con HCl 4 N en dioxano (17 mg).

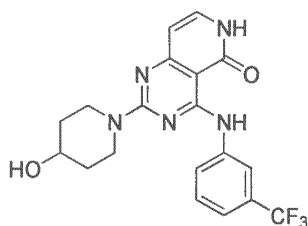
15

Los siguientes compuestos de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona se prepararon a partir de 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona y la amina correspondiente, siguiendo el procedimiento similar al descrito en el *Ejemplo 1g*.

Ejemplos de referencia 4 y 5:

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
4		4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	467
5		1-(4-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxilato de metilo	456

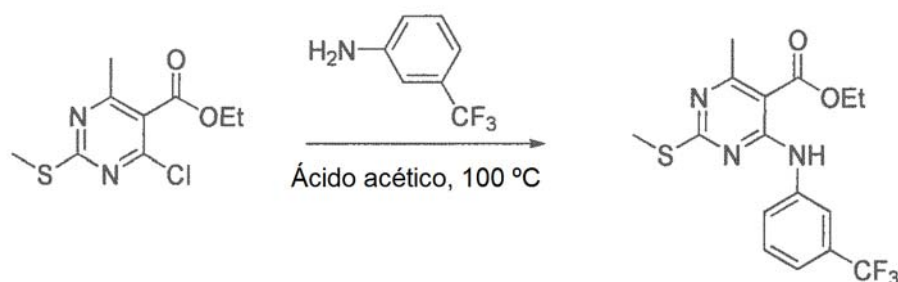
20

Ejemplo 6Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

Compuesto N.º 6

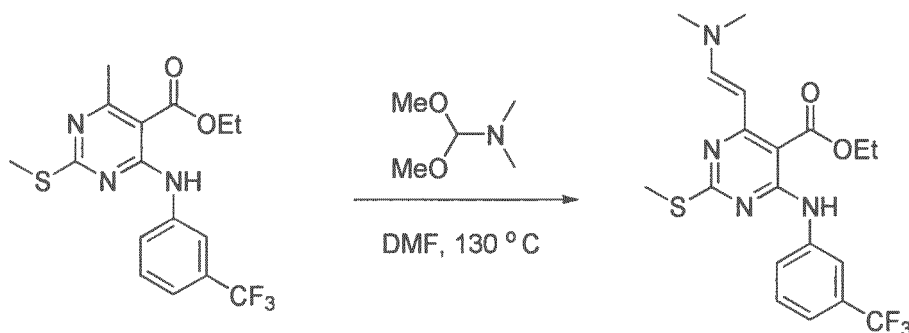
25

Ejemplo 6a: 4-Metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo



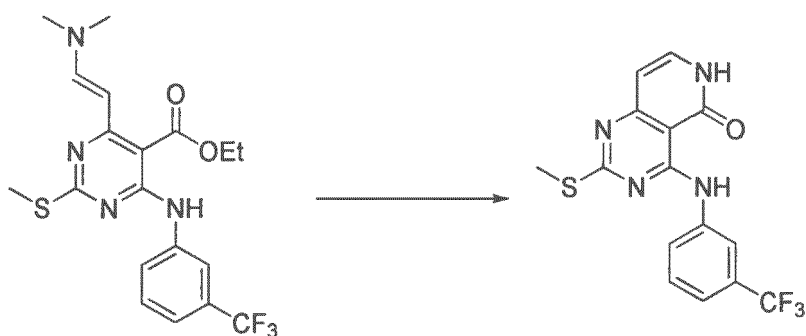
5 El compuesto del título (EM m/z: 372,2 (M+H)⁺) se preparó como se describe en el *ejemplo 1d*, partiendo de 4-cloro-6-metil-2-(metil tio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,86 mmol) y 3-(trifluorometil)anilina (611 ul, 4,86 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color pardo (4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,76 g, 97,4 %)).

10 *Ejemplo 6b:* 4-(2-(Dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo



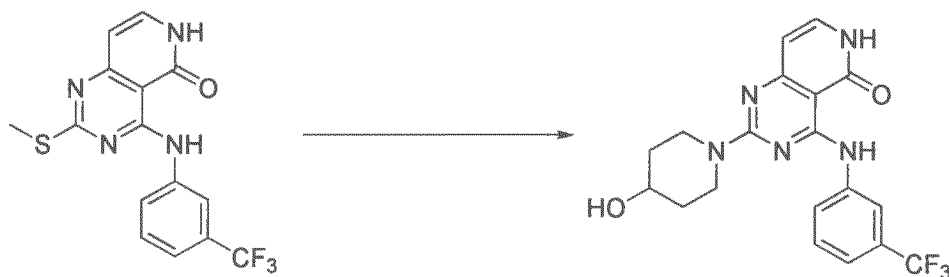
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1e*, partiendo de 1,76 g de 4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,74 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (947 ul, 7,1 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título en bruto. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 *Ejemplo 6c:* 2-(Metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1f*, partiendo de 4-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo y una solución al 30 % de NH₄OH y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color pardo, 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (912 mg). EM m/z: 353,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 6d: 2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

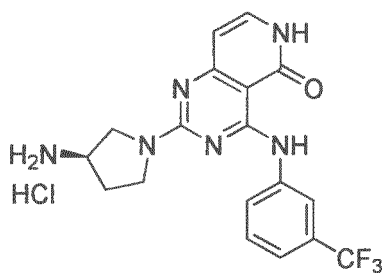


5 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) y 4-hidroxipiperidina para producir el compuesto del título (73 mg) en forma de sólidos de color blanco. EM m/z: 406 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz), δ ppm 1,21-1,35 (m, 4H), 3,76-3,78 (m, 1H), 4,26-4,28 (m, 4H), 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,68 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

10

Ejemplo 7

Síntesis de clorhidrato de (*R*)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona



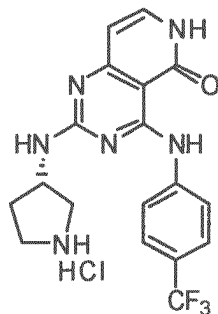
15

Compuesto N.º 7

20 El compuesto del título (Compuesto N.º 7) se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,28 mmol) y (*R*)-(+)-(Boc-amino)pirrolidina (107 mg, 0,57 mmol) (93 mg, 93 %) y tratando con HCl 4 N en dioxano. EM m/z: 405,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (d, 9 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,94~7,52 (m, 3H), 6,75 (d, 36,6Hz, 1H), 4,00~3,86 (m, 5H), 2,40~2,09 (m, 2H).

25 Ejemplo 8 (para referencia)

Síntesis de (*S*)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-trifluorometilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

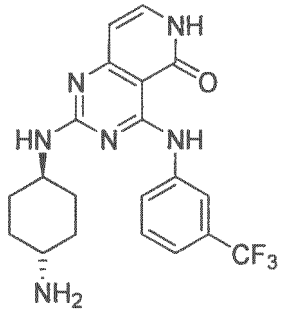
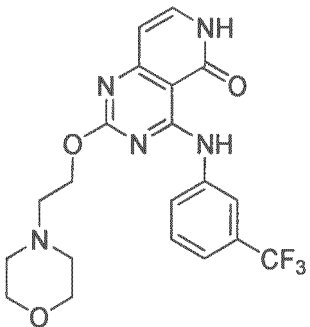
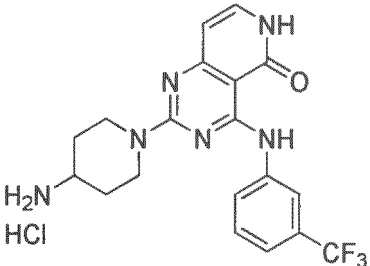
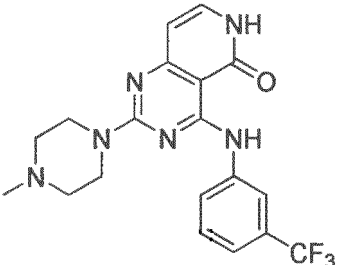


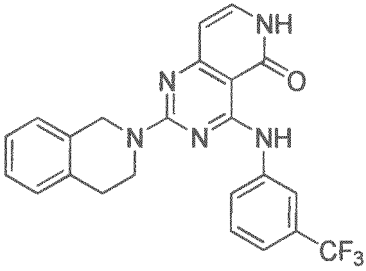
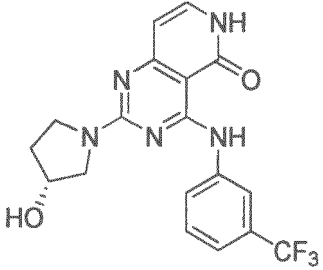
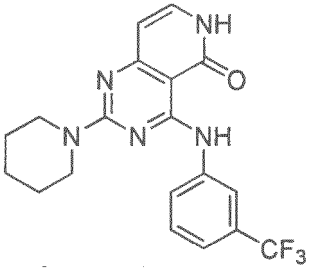
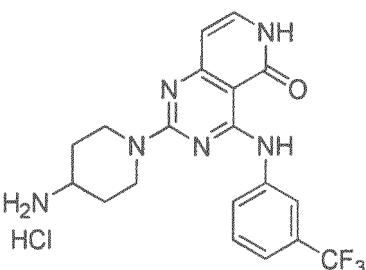
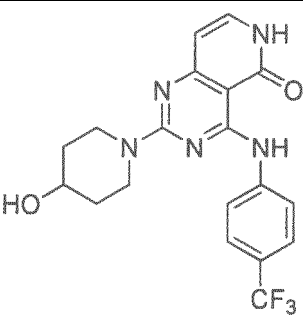
30

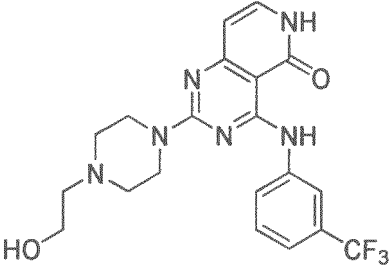
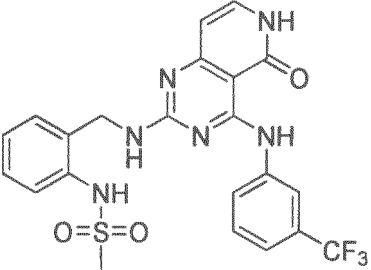
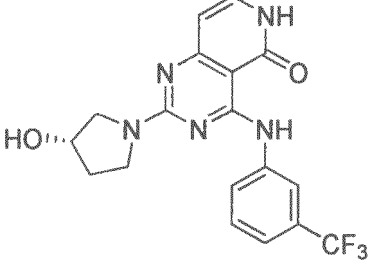
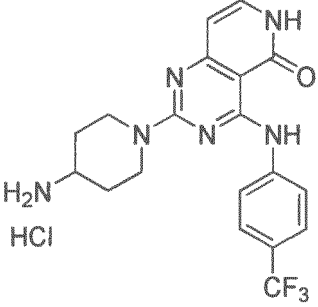
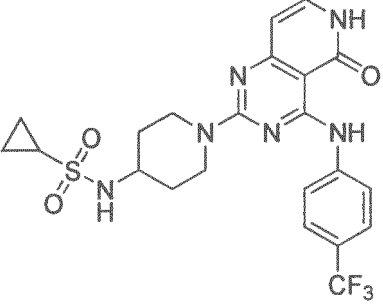
Compuesto N.º 8

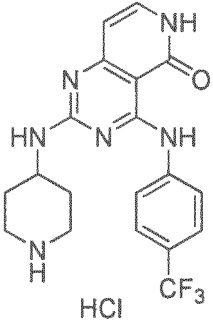
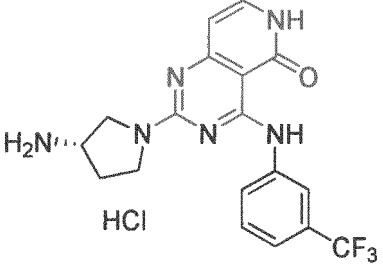
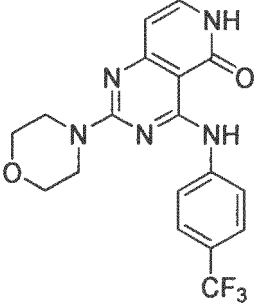
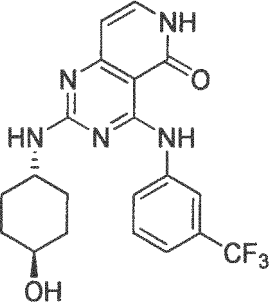
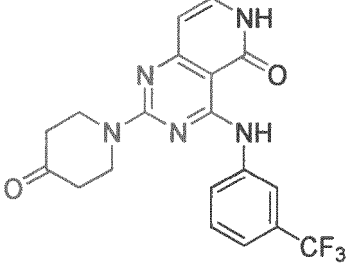
El Compuesto N.º 8 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (160 mg, 0,45 mmol) y (*S*)-(-)-1-boc-3-aminopirrolidina (167 mg, 0,90 mmol) y se trató con HCl 4 N en dioxano para producir el compuesto del título (110 mg, 57 %). EM m/z: 391 (M+1)⁺.

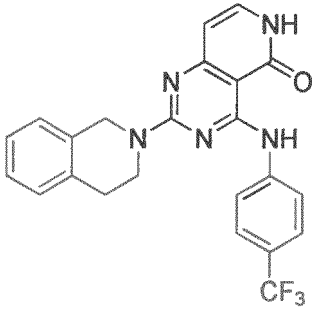
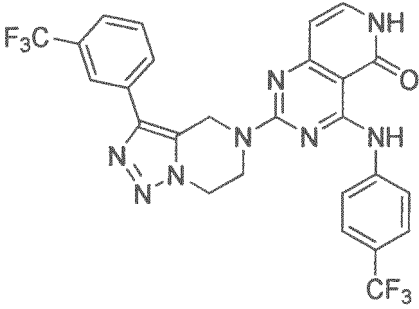
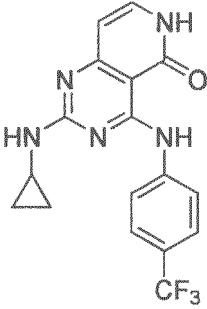
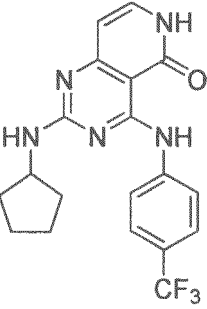
Los siguientes compuestos de 4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona se prepararon a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona y la amina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el *Ejemplo 6d*.

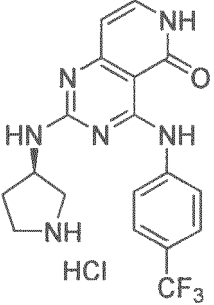
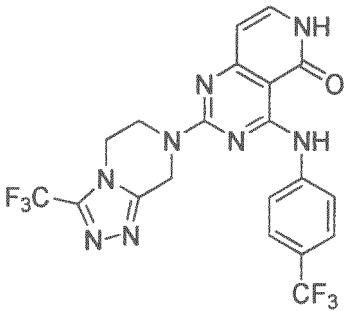
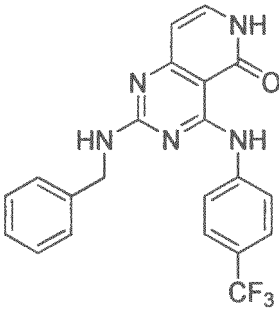
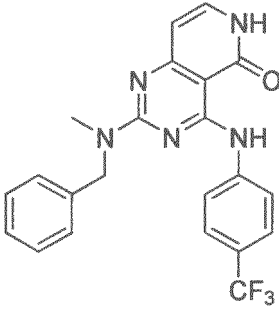
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Masa (M+1)
9	 <p>(para referencia)</p>	2-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	419
10	 <p>(para referencia)</p>	2-(2-morfolinoetoxi)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona 12,11 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 5,40 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,55-3,47 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 4H)	436
11	 <p>H₂N HCl</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	405
12	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	405

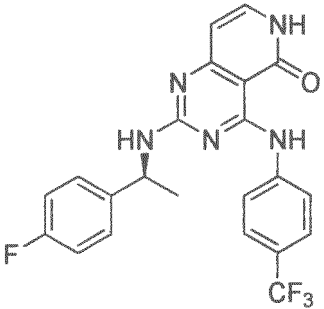
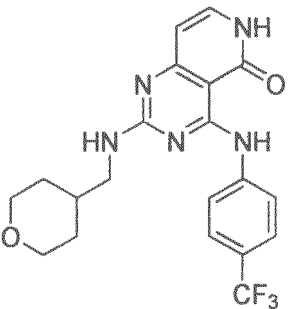
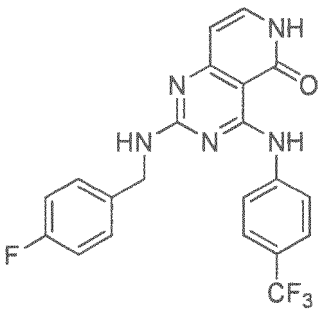
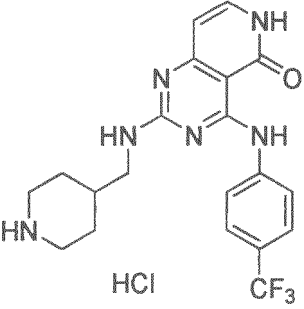
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
13		2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	438
14		(R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	392
15	 <p>(para referencia)</p>	2-(piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	390
16		clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	405
17		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	405

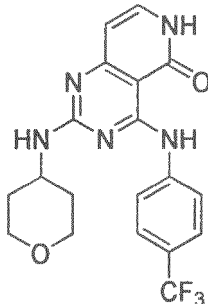
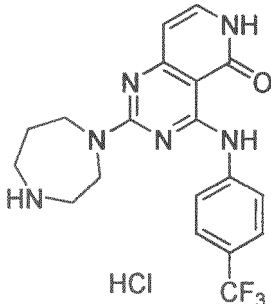
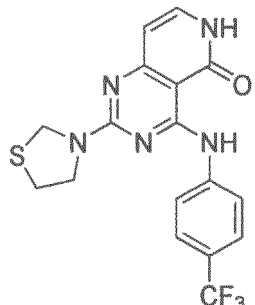
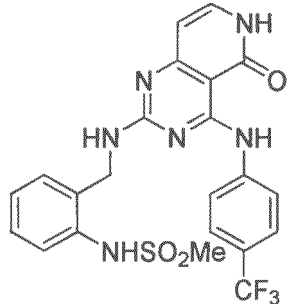
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
18	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-<i>d</i>] pirimidin-5(6<i>H</i>)-ona</p> <p>12,11 (s, 1H), 11,45 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 6,30 Hz, 1H), 7,61~7,57 (m, 1H), 7,43~7,40 (m, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 5,40 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,55~3,47 (m, 4H), 2,45~2,39 (m, 4H)</p>	435
19		<p><i>N</i>-(2-((5-oxo-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-<i>d</i>] pirimidin-2-ilamino)metil)fenil) metanosulfonamida 12,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,20 (m, 8H), 6,54 (d, <i>J</i> = 7,20 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,89 (s, 3H)</p>	505
20		<p>(<i>S</i>)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-<i>d</i>]pirimidin-5(6<i>H</i>)-ona</p>	392
21	 <p>HCl</p>	<p>clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3-<i>d</i>] pirimidin-5(6<i>H</i>)-ona</p>	405
22		<p><i>N</i>-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-<i>d</i>] pirimidin-2-il)piperidin-4-il) ciclopropanosulfonamida</p>	509

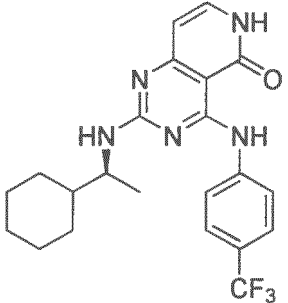
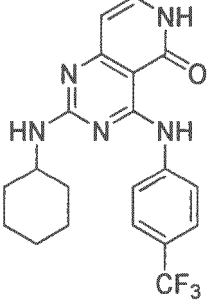
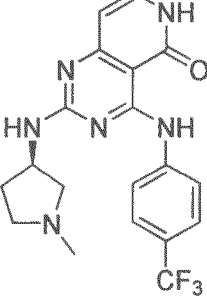
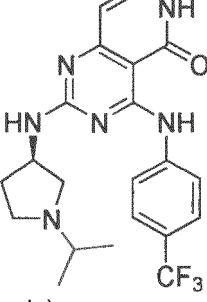
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
23	<p>(para referencia)</p>  <p>HCl</p>	clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	405
24	 <p>HCl</p>	clorhidrato de (<i>S</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona;	391
25	 <p>(para referencia)</p>	2-morfolino-4-(4-(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	392
26	 <p>(para referencia)</p>	2-((<i>1R,4R</i>)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	420
27		2-(4-oxopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	404

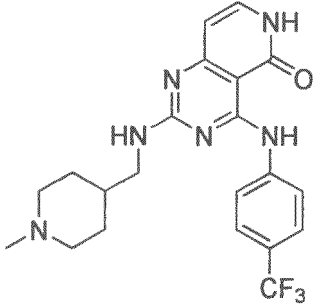
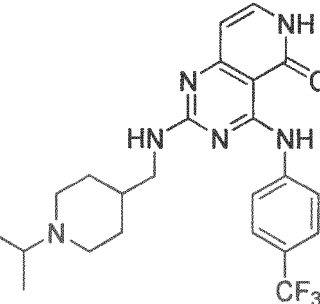
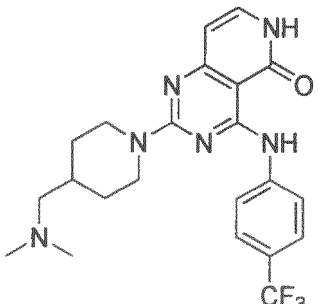
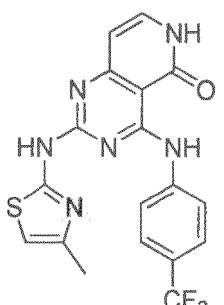
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
28		2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(fH)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	438
29	 <p>(para referencia)</p>	2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-[1,2,3] triazolo[1,5-a]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	573
30	 <p>(para referencia)</p>	2-(ciclopropilamino)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	362
31	 <p>(para referencia)</p>	2-(ciclopentilamino)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	390

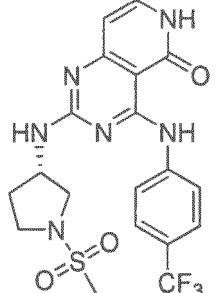
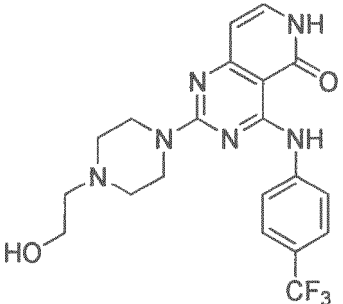
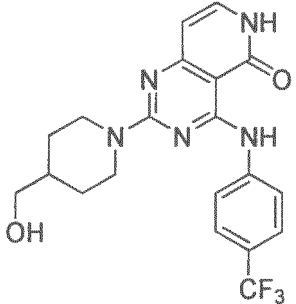
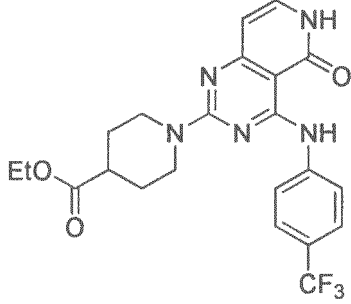
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
32	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	391
33	 <p>(para referencia)</p>	2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	497
34	 <p>(para referencia)</p>	2-(bencilamino)-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	412
35	 <p>(para referencia)</p>	2-(bencil(metil)amino)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	426

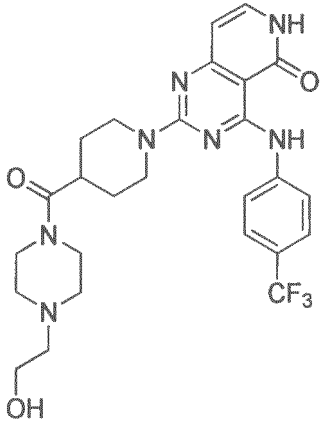
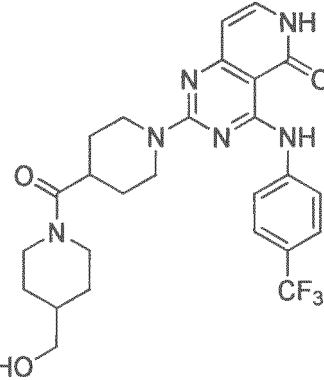
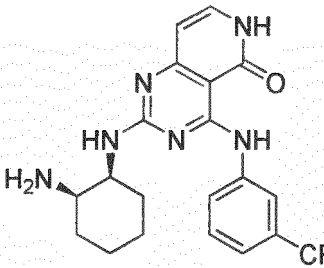
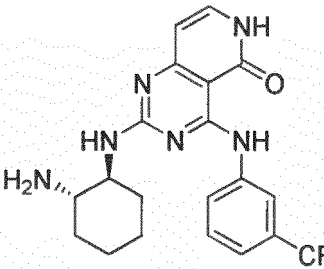
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
36	 <p>(para referencia)</p>	(S)-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	444
37	 <p>(para referencia)</p>	2-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil amino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	420
38	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-fluorobencilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	430
39	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilmetilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	419

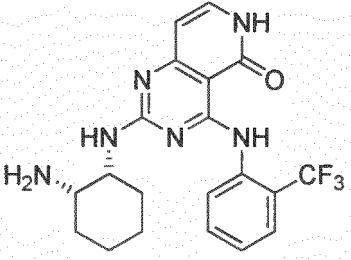
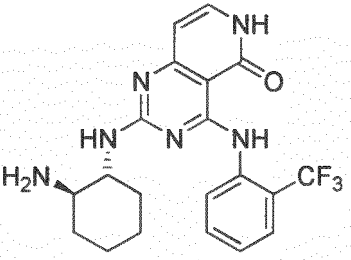
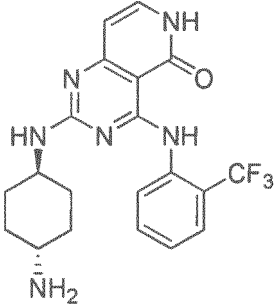
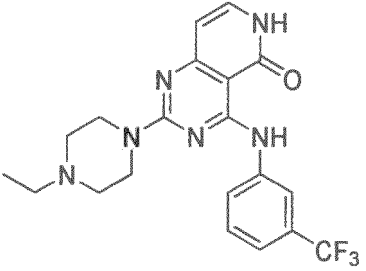
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
40	 <p>(para referencia)</p>	2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	406
41	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(1,4-diazepan-1-il)-4-(4-(trifluoro metil) fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	405
42	 <p>(para referencia)</p>	2-(tiazolidin-3-il)-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	394
43		N-(2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d] pirimidin-2-ilamino)metil) fenil) metanosulfonamida	505

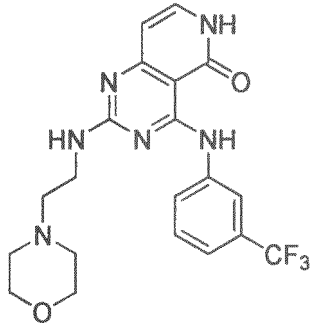
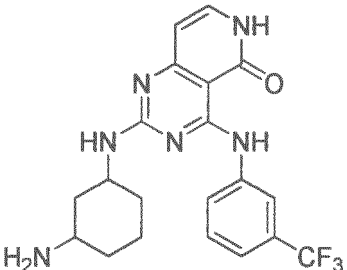
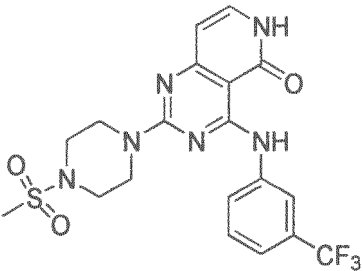
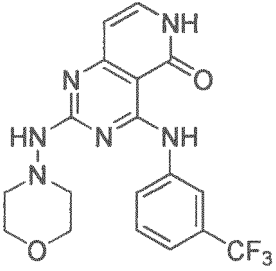
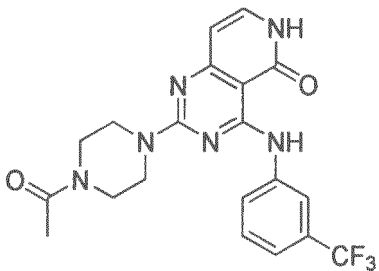
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
44	 <p>(para referencia)</p>	(S)-2-(1-ciclohexiletilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	432
45	 <p>(para referencia)</p>	2-(ciclohexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	404
46	 <p>(para referencia)</p>	(R)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	405
47	 <p>(para referencia)</p>	(R)-2-(1-isopropilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	433

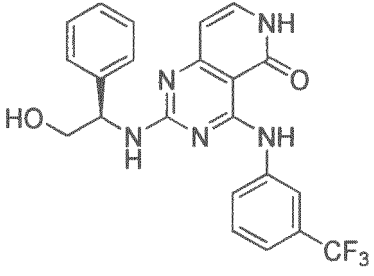
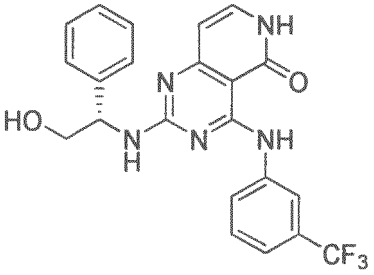
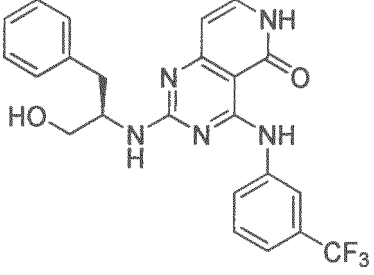
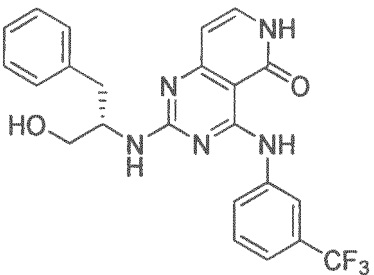
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
48	 <p>(para referencia)</p>	2-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	433
49	 <p>(para referencia)</p>	2-((1-isopropilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	461
50	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	447
51	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	419

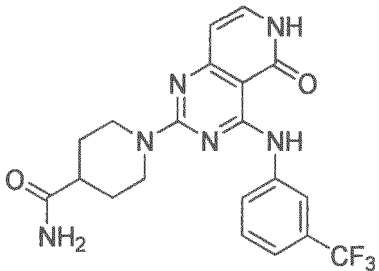
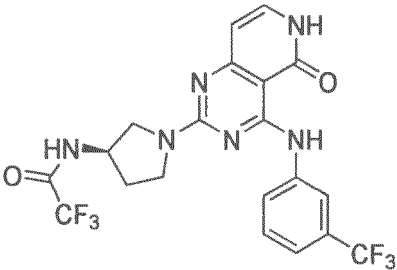
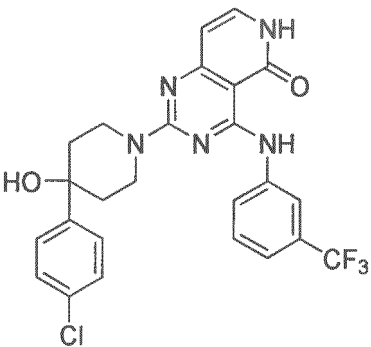
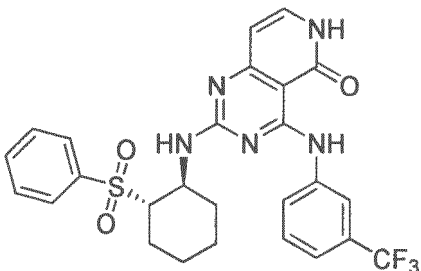
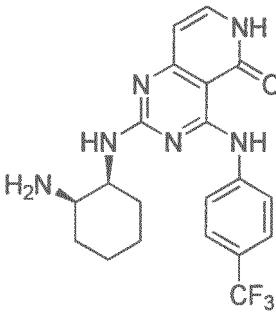
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
52	 <p>(para referencia)</p>	(S)-2-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	469
53	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	435
54	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	420
55	 <p>(para referencia)</p>	1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	462

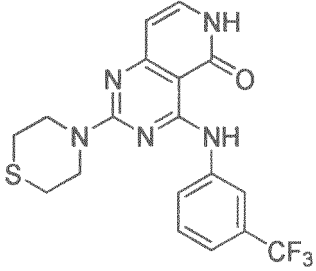
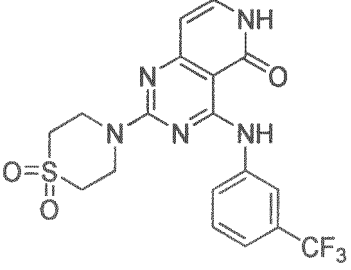
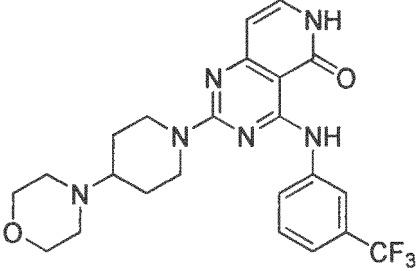
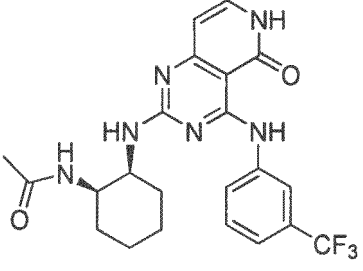
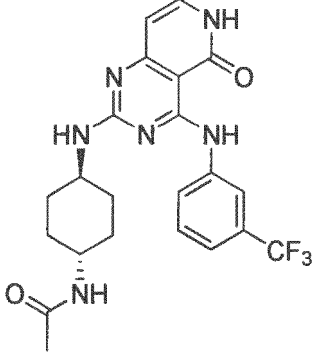
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
56	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(4-(2-hidroxietyl)piperazina-1-carbonil) piperidin-1-il)-4-(4-(trifluoro metil)fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	546
57	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil) piperidin-1-il)-4-(4-(trifluoro metil)fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	531
58	 <p>(para referencia)</p>	2-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	419
59	 <p>(para referencia)</p>	2-((1S,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	419

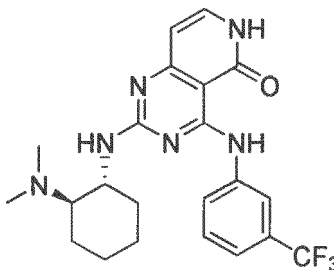
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
60	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,0 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,77 1,55 1H), (m, 1H), (s a, 2H), (s a, 5H), 1,32 (s a, 2H)</p>	419
61	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-((1R,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,02 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,0 (d a, 2H), 1,69 (d a, 2H), 1,27-1,17 (a, 5H)</p>	419
62	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-((1R,4R)-4-aminociclohexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,0 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 1,95-1,85 (m, 5H), 1,32-1,19 (m, 5H)</p>	419
63	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p>	419

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
64	 <p>(para referencia)</p>	2-(2-morfolinoetilamino)-4-(3 (trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	435
65	 <p>(para referencia)</p>	2-(3-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	419
66	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	469
67	 <p>(para referencia)</p>	2-(morfolinoamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona 12,12 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,44-7,7,41 (m, 2H), 6,20-6,17 (d, 1H), 4,12 (s, 4H), 2,73 (m, 4H)	407
68	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona 12,14 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,50, 1H), 6,20 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 2,13 Hz, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,06 (s, 3H)	433

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
69	 <p>(para referencia)</p>	<p>(R)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,66- 7,48 (m, 2H), 7,43- 7,17 (m, 6H), 6,11 (d, J = 7,20Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,73-3,46 (m, 1H)</p>	442
70	 <p>(para referencia)</p>	<p>(S)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,80, 1H), 7,91-7,82 (m, 4H), 7,66- 7,19 (m, 4H), 6,11 (d, J = 7,50, 1H), 5,25-5,23 (m, 1H), 5,07-4,90 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 1H)</p>	442
71	 <p>(para referencia)</p>	<p>(R)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,83 (d, J = 10,00 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 10,40 Hz, 1H), 7,46-7,12 (m, 6H), 6,05 (d, J = 7,50, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,49-3,29 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,78 (d, J = 6,90 Hz, 1H)</p>	456
72	 <p>(para referencia)</p>	<p>(S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il amino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,14 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,83- 7,73 (m, 2H), 7,57 (t, J = 15,90 Hz, 1H), 7,47- 7,09 (m, 4H), 6,05 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H)</p>	456

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
73	 <p>(para referencia)</p>	<p>1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxamida</p> <p>12,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,17 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,02 (t, J = 12,90 Hz, 1H), 2,45-2,40 (m, 4H), 1,80-1,56 (m, 4H)</p>	432
74	 <p>(para referencia)</p>	<p>(R)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida</p> <p>12,24 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,75 (d, J = 6,6Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 2H), 6,21-6,17 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,74-3,55 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 2H)</p>	487
75		<p>2-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,13 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 4H), 7,62-7,38 (m, 5H), 6,19-6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 6H), 2,15-2,05 (m, 2H)</p>	516
76	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-((1S,2S)-2-(fenilsulfonil)ciclohexil amino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	544
77	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	419

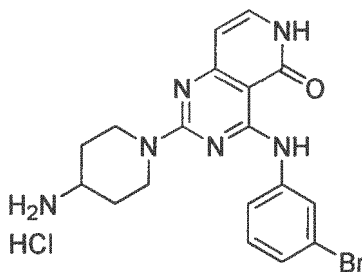
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
78	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-(2-tiomorfolino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p> <p>12,12 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,20-6,17 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 2,73 (m, 4H)</p>	408
79	 <p>(para referencia)</p>	<p>2-(4-sulfonilpirido)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	440
80		<p>2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	475
81	 <p>(para referencia)</p>	<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido [4,3-<i>d</i>]pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)acetamida</p> <p>12,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 7,70-7,60 (m, 2H), 6,38-6,35 (d, J = 6,9, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54-1,37 (m, 8H), 1,96 (s, 2H)</p>	461
82	 <p>(para referencia)</p>	<p><i>N</i>-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido [4,3-<i>d</i>]pirimidin-2-ilamino)ciclohexil) acetamida</p> <p>12,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90-7,55 (m, 6H), 6,35 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 4H)</p>	461

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
83	 (para referencia)	2-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona 12,33 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,29-7,27 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,06-6,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,15 (m, 7H), 1,98 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,78 (m, 5H)	447

Ejemplo 84 (para referencia)

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

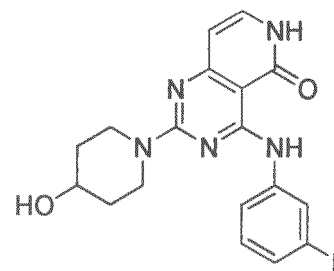
5

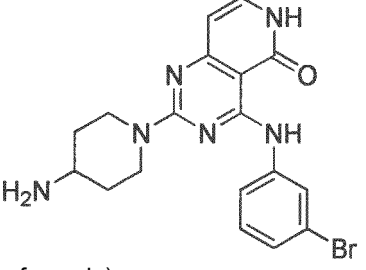
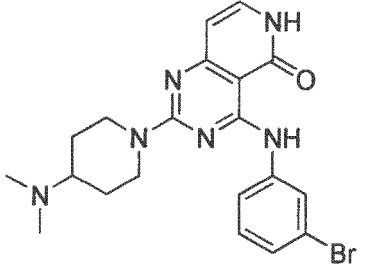
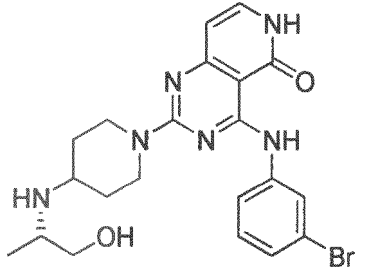
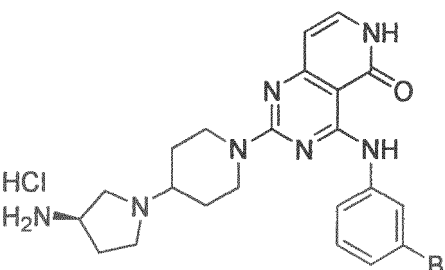
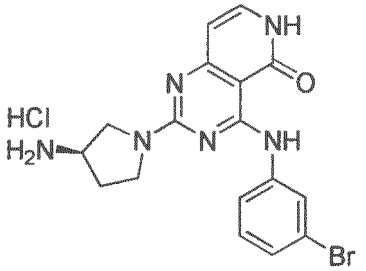


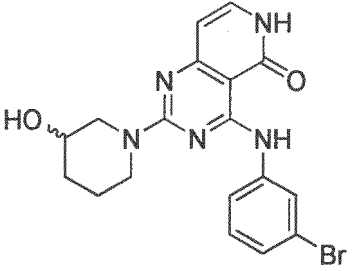
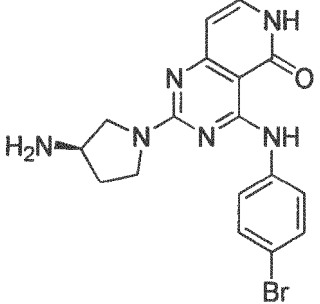
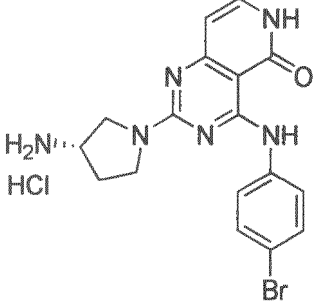
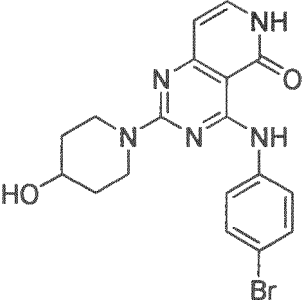
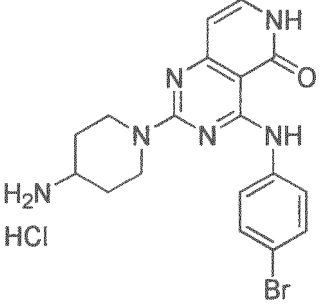
Compuesto N.º 84

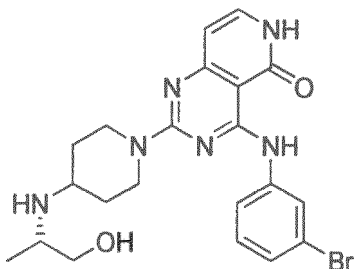
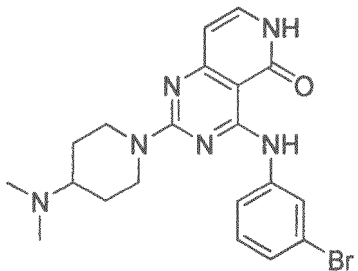
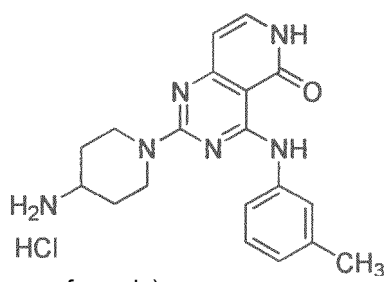
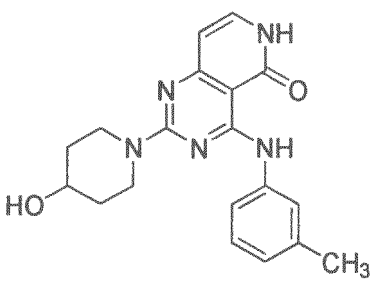
10 El Compuesto 84 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (80 mg, 0,23 mmol) y 4-(boc-amino) piperidina (70 mg, 0,35 mmol) y tratando con HCl 4 N en dioxano para producir el compuesto del título (15 mg, 15 %). EM m/z: 405,2 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,59~7,50 (m, 2H), 7,40~7,36 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,08~0,87 (m, 7H).

15 Los siguientes compuestos de 4-(3-bromofenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona se prepararon a partir de 4-(3-bromofenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona y la amina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el *Ejemplo 84*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
85	 (para referencia)	4-(3-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	417

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
86	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-bromo fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	416
87	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	444
88	 <p>(para referencia)</p>	(S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	474
89	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il) piperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	485
90	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	422

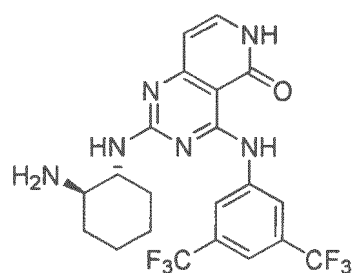
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
91	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromofenilamino)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	417
92	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	402
93	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	402
94	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	417
95	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	416

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
96	 <p>(para referencia)</p>	(S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)piperidin-1-il)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	473
97	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	443
98	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(m-tolil amino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	351
99	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(m-tolil amino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	352

Ejemplo 100 (para referencia)

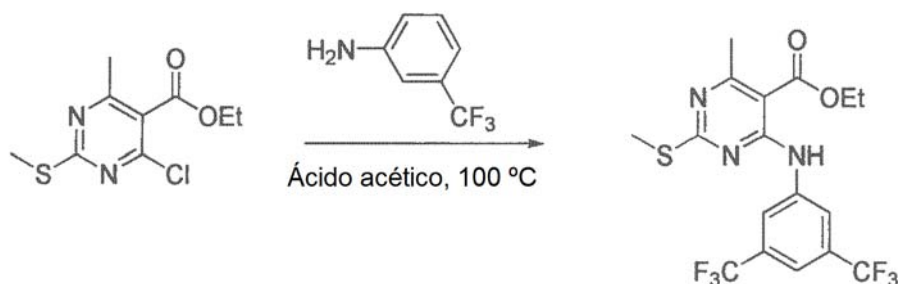
Síntesis de 2-((1R,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

5



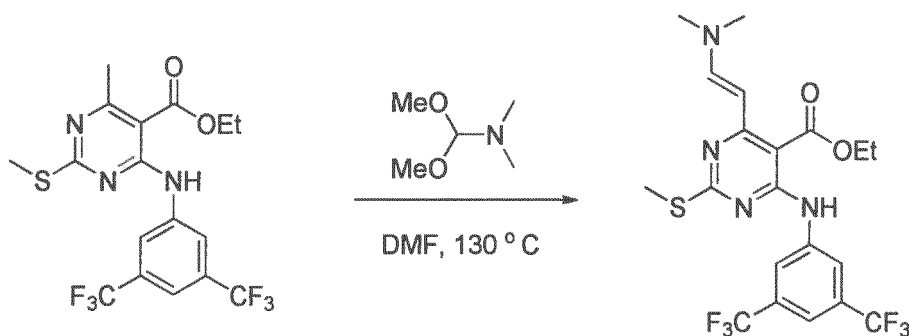
Compuesto N.º 100

Ejemplo 100a: 4-(3,5-bis(Trifluorometil)fenilamino)-6-metil-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1d*, partiendo de 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,86 mmol) y 3,5-bis (trifluorometil) anilina (777 μ l, 4,86 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color pardo, el compuesto del título 4-(3, 5-bis(trifluorometil)fenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,53 g, 70,2 %). EM m/z: 440,1 (M+1)⁺.

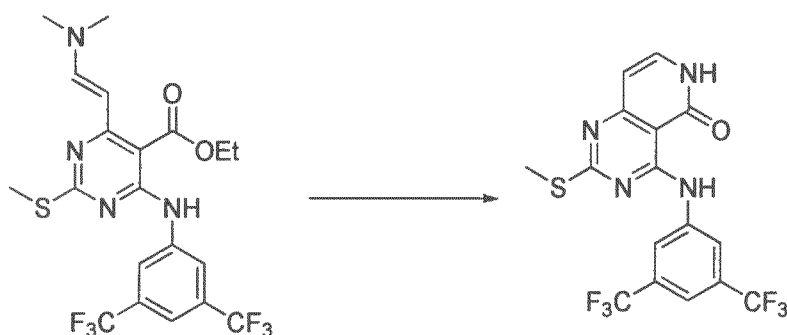
10 *Ejemplo 100b:* 4-(3,5-bis(Trifluorometil)fenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1e*, partiendo de 4-(3,5-bis (trifluoro metil)fenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,52 g, 3,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (743 μ l, 5,2 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título en bruto, 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-6-(2-(dimetil amino)vinil)-2-(metil tio)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo. El compuesto resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

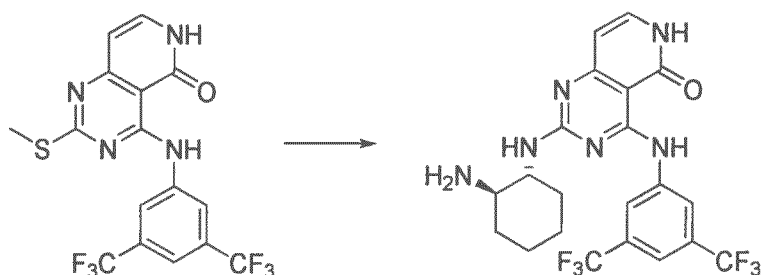
20

Ejemplo 100c: 4-(3,5-bis(Trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1f*, partiendo de 4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo y una solución ac. de NH₄OH y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color amarillo pálido, el compuesto del título (537 mg). EM m/z: 421,1 (M+1)⁺.

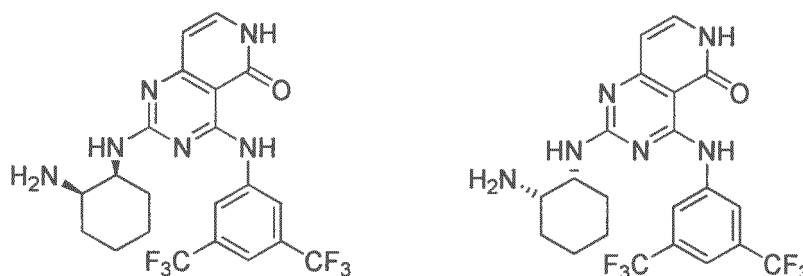
30 *Ejemplo 100d:* 2-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (100 mg, 0,24 mmol) y (±)-trans-1,2-diamino ciclohexano y continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título, 2-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona. EM m/z: 487 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,251,97 (m, 10H), 6,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,76 (m, 4H), 8,47 (s, 2H), 12,49 (s, 1H).

10 Ejemplo 101 (para referencia)

Síntesis de (2-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona con (2-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

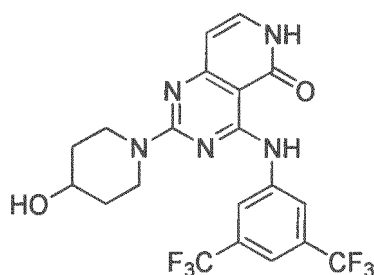


15 Compuesto N.º 101

El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 2d*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona 100 mg(0,26 mmol), (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamina y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color blanco, el compuesto del título, (2-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (92 mg, 77,4 %). EM m/z: 419,3 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 102

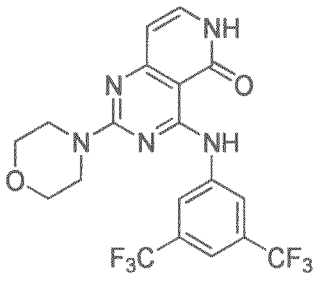
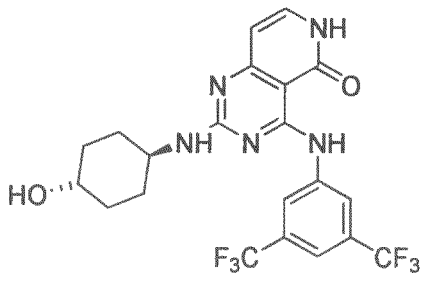
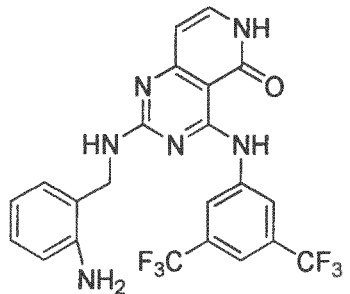
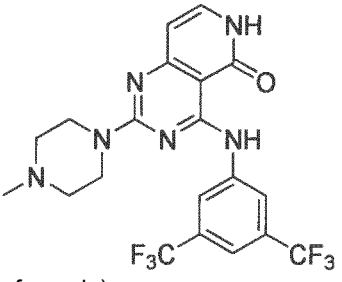
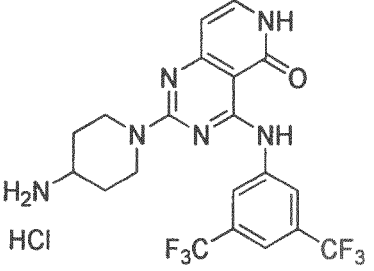
25 Síntesis de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona

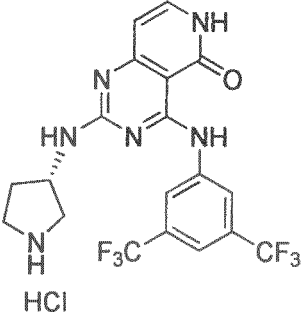
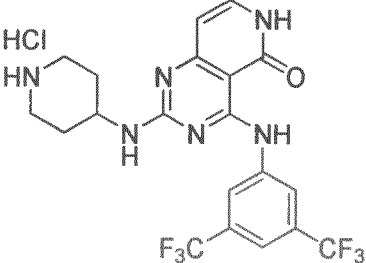
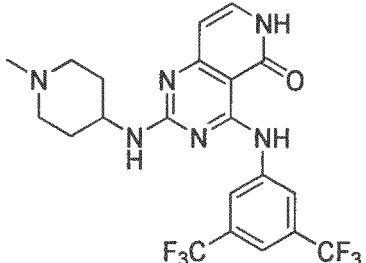
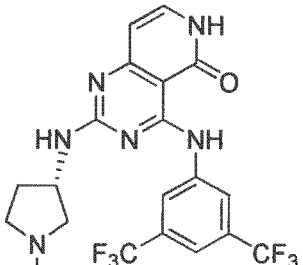
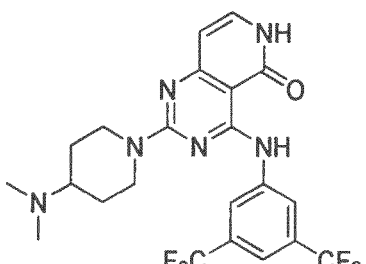


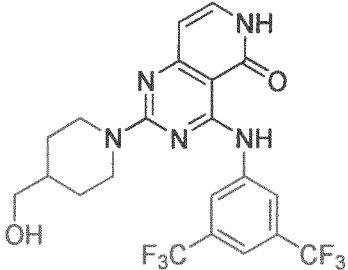
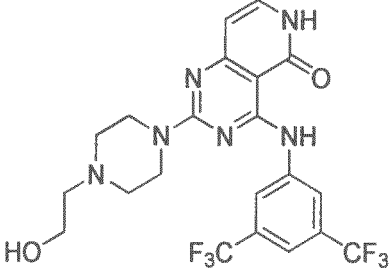
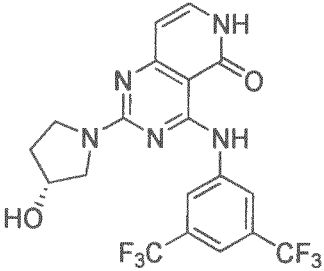
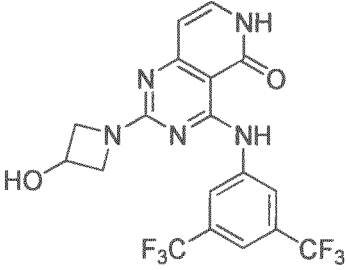
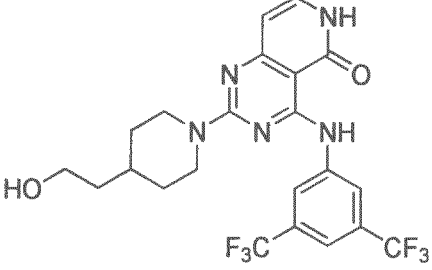
30 Compuesto N.º 102

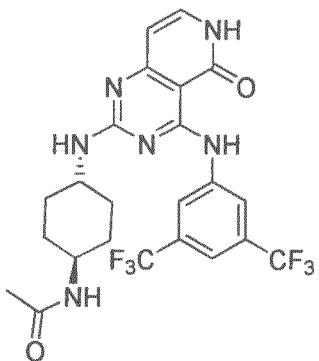
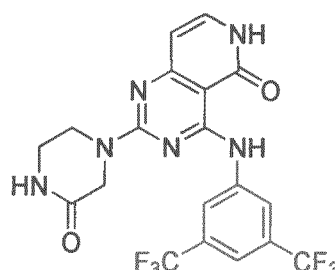
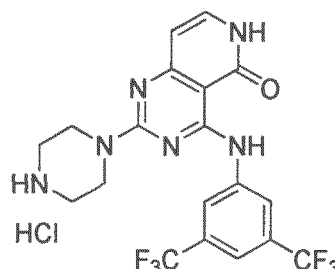
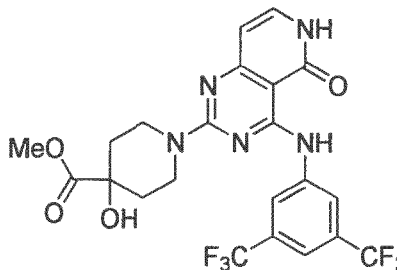
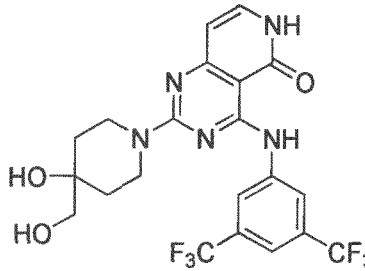
El Compuesto N.º 102 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (70 mg, 0,17 mmol) y 4-hidroxipiperidina (20,6 mg, 0,2 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color pardo claro del Compuesto N.º 102 (60 mg, 76 %). EM m/z: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 4,74,1 (M+1)⁺, 12,27 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (a, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

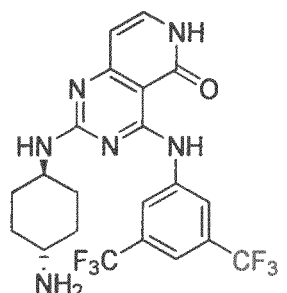
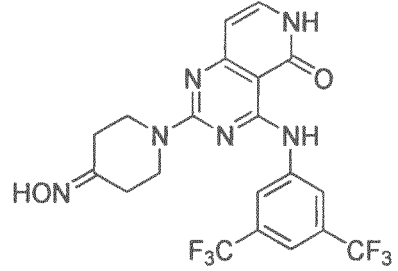
Los siguientes compuestos de 4-(3,5-bis-(trifluorometil)fenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona se prepararon a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona y la amina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el *Ejemplo 100d*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
103	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-morfolinopirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	460
104	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5 bis(trifluorometil)fenilamino)-2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	488
105		2-(2-aminobencilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	495
106	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	473
107	 <p>HCl</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	473

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
108	 <p>(para referencia)</p>	<p>clorhidrato de (S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	459
109	 <p>(para referencia)</p>	<p>clorhidrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	473
110	 <p>(para referencia)</p>	<p>4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	487
111	 <p>(para referencia)</p>	<p>(S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	473
112		<p>4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	501

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
113	<p>(para referencia)</p> 	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	488
114	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	503
115		(R)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	460
116		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	446
117	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	502

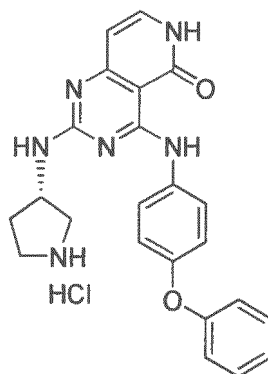
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
118	 <p>(para referencia)</p>	<p>N-((1R,4R)-4-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido [4,3-d] pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)acetamida</p>	529
119	 <p>(para referencia)</p>	<p>4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-oxopiperazin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5 (6H)-ona</p>	473
120	 <p>(para referencia)</p>	<p>clorhidrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5 (6H)-ona</p>	495
121		<p>1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido [4,3-d] pirimidin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxilato de metilo</p>	532
122		<p>4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona</p>	504

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
123	 <p>(para referencia)</p>	2-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-aminociclohexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	487
124	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroxiimino)piperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	487

Ejemplo 125 (para referencia)

Síntesis de clorhidrato de (S)-4-(fenoxifenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

5



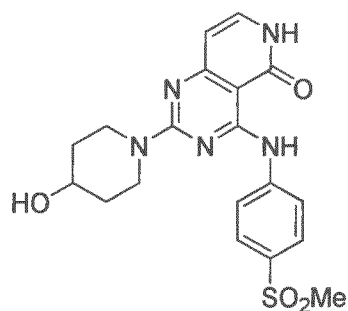
Compuesto N.º 125

El Compuesto N.º 125 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (87 mg, 0,23 mmol) y (S)-(-)-1-boc-3-amino pirrolidina (129 mg, 0,69 mmol) y tratando con HCl 4 N en dioxano, continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título (54 mg, 52 %). EM m/z: 415 (M+1)⁺.

Ejemplo 126 (para referencia)

15

Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4(4-(metilsulfonyl)fenilamino)pirido[4,3d]pirimidin-5(6*H*)-ona

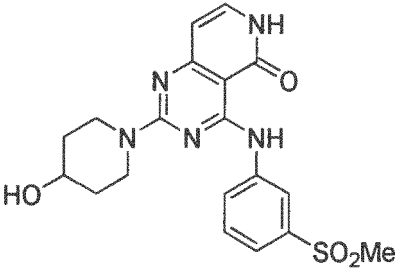
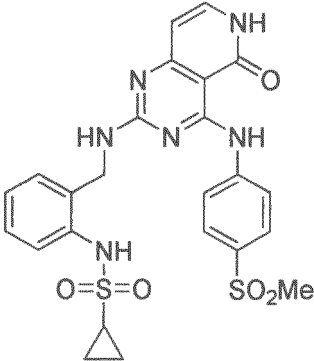
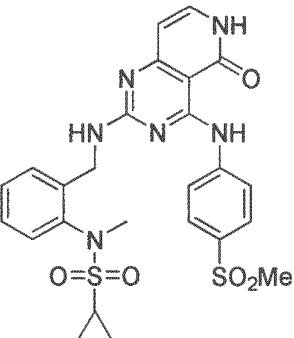
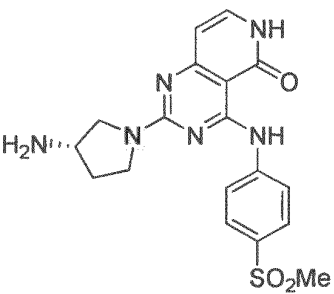


Compuesto N.º 126

5 El Compuesto N.º 126 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-(metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (60 mg, 0,17 mmol) y 4-hidroxipiperidina (34,1 mg, 0,33 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color amarillo (39 mg, 57 %). EM m/z: 416,4 (M+1)⁺.

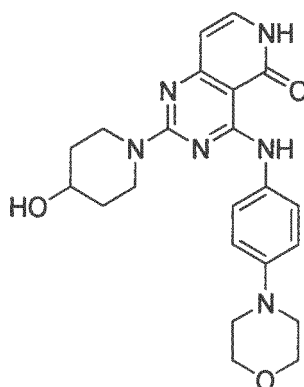
10 Los siguientes compuestos de 4-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona se prepararon a partir de 4-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-(metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona y la amina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en *Ejemplo 126*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
127	<p>(para referencia)</p>	N-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanosulfonamida	515
128	<p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(metil sulfonil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	416
129	<p>(para referencia)</p>	4-(4-(metilsulfonyl)fenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	485

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
130	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(metil sulfonil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	415
131	 <p>(para referencia)</p>	N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-il amino)metil) fenil)ciclopropano sulfonamida	541
132	 <p>(para referencia)</p>	N-metil-N-(2-((4-(4-(metilsulfonil) fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-ilamino) metil) fenil) ciclopropanosulfonamida	555
133	 <p>(para referencia)</p>	(<i>S</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-(metil sulfonil) fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	401

Ejemplo 134 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

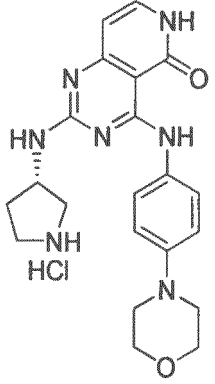
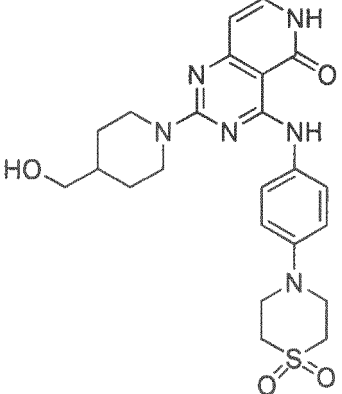
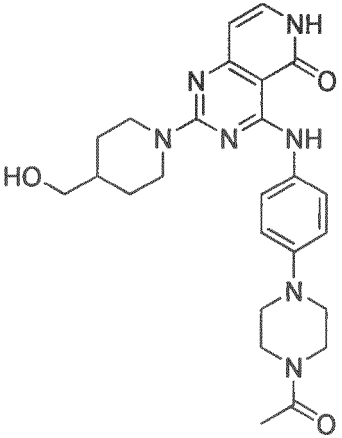


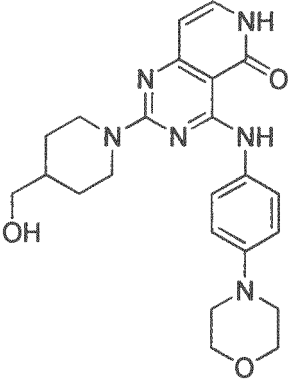
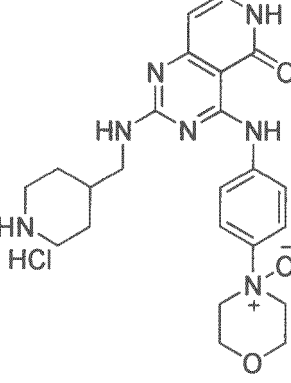
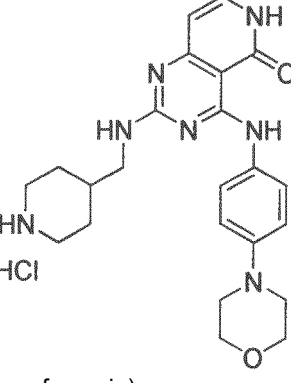
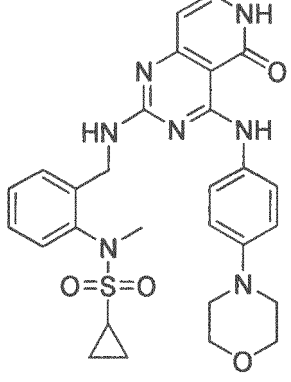
Compuesto N.º 134

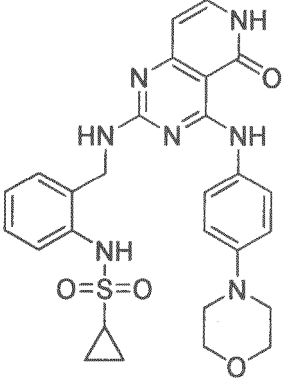
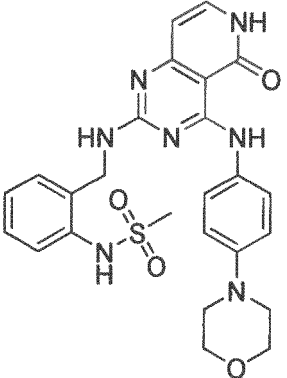
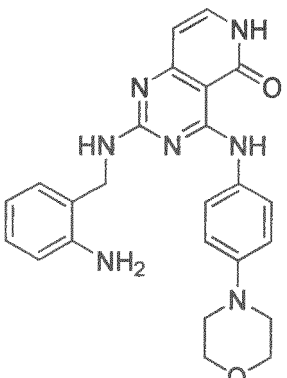
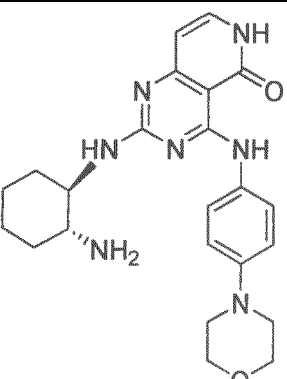
5 Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 2-(metiltio)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (74 mg, 0,20 mmol) y 4-hidroxipiperidina (60,6 mg, 0,60 mmol) en 7 ml de DMF a -20 °C. La solución se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. A la solución se le añadió *m*-CPBA (148 mg, 0,6 mmol) a esa temperatura y se agitó adicionalmente durante 30 minutos, calentándose a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM, confirmando el óxido correspondiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (354 μ l, 1,32 mmol) y 4-hidroxipiperidina (134 mg, 1,32 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La reacción se controló por CL-EM. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio, produciendo un residuo de color pardo claro. El residuo se disolvió en 10 ml de THF. A la solución se le añadió CuI (0,4 mmol, 76,2 mg), y disopropiletilamina (69 μ l, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución al 30 % de hidróxido de amonio. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio produciendo el residuo de color pardo. Al residuo se añadió acetonitrilo (10 ml), dando como resultado unos precipitados. Se filtraron y se secaron a presión reducida para dar los sólidos de color amarillo (9 mg, 11 %). EM *m/z*: 423,2 (M+1)⁺.

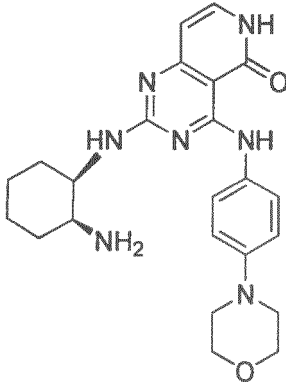
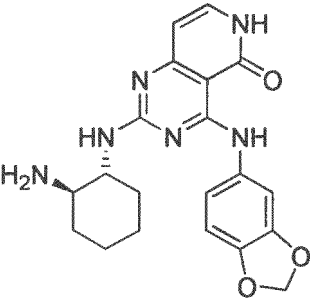
20 Los siguientes compuestos de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(amino sustituido)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona se prepararon a partir de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona y la amina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en *Ejemplo 134*.

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	Masa (M+1)
135	<p>(para referencia)</p>	4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	478

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
136	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (S)-4-(4-morfolinofenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	408
137	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-sulfonilfenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	485
138	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	478

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
139	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	437
140	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 4-óxido de 4-(4-(5-oxo-2-(piperidin-4-ilmetil amino)-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-4-ilamino)fenil)morfolina	452
141	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(piperidin-4-ilmetilamino) pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	436
142	 <p>(para referencia)</p>	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil) ciclopropanosulfonamida	562

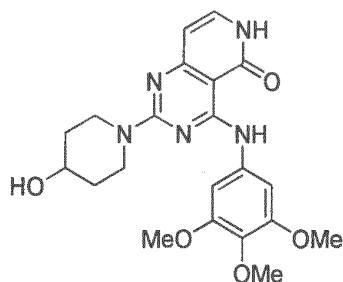
N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
143	 <p>(para referencia)</p>	N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-ilamino) metil)fenil) ciclopropanosulfonamida	548
144	 <p>(para referencia)</p>	N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-2-ilamino) metil)fenil) metanosulfonamida	522
145	 <p>(para referencia)</p>	2-(2-aminobencilamino)-4-(4-morfolinofenilamino) pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	444
146	 <p>(para referencia)</p>	2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	436

N.º	Estructura	Nombre, RMN (300 MHz, DMSO-d6)	Masa (M+1)
147	 <p>(para referencia)</p>	2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	436
148	 <p>(para referencia)</p>	2-((1R,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona 11,83 (d, $J = 10,50$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,50$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,16 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,71 (d, $J = 10,80$ Hz, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,22 (s, 4H)	395

Ejemplo 149 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirido[4,3d] pirimidin-5(6H)-ona

5



Compuesto N.º 149

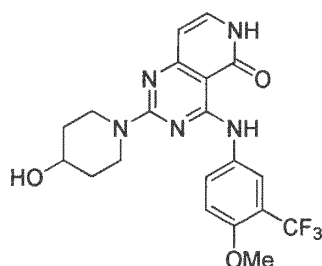
Se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (112 mg, 0,30 mmol) y 4-hidroxipiperidina (91 mg, 0,90 mmol) para dar los sólidos de color pardo pálido (112 mg, 87 %). EM m/z: 428 (M+1)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16- 1,81 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,35 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,80 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

10

Ejemplo 150 (para referencia)

15

Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3d] pirimidin-5(6H)-ona

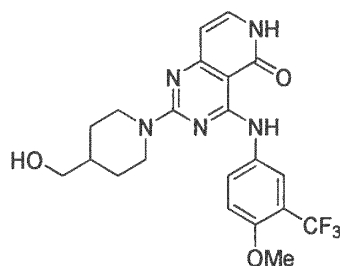


Compuesto N.º 150

El Compuesto N.º 150 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (70 mg, 0,18 mmol) y 4-hidroxipiperidina (55 mg, 0,54 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color amarillo claro (57 mg, 73 %). EM m/z: 436 (M+1)⁺.

Ejemplo 151 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona

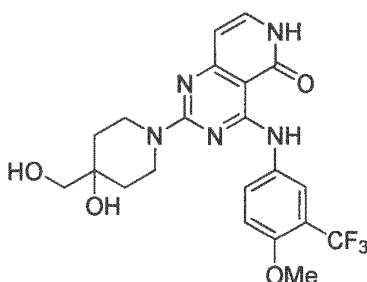


Compuesto N.º 151

El Compuesto N.º 151 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (70 mg, 0,18 mmol) y 4-piperidinmetanol (67 mg, 0,54 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo sólidos de color amarillo claro (67 mg, 83 %). EM m/z: 450,4 (M+1)⁺.

Ejemplo 152 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3 (trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

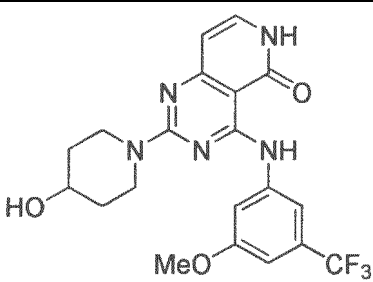
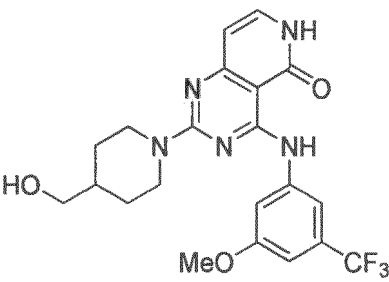
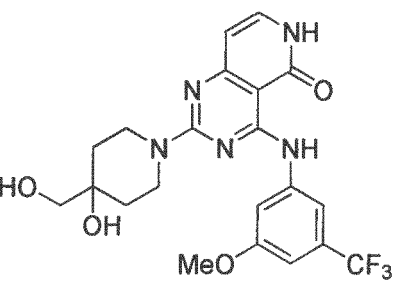
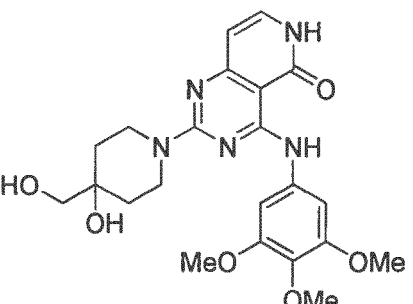


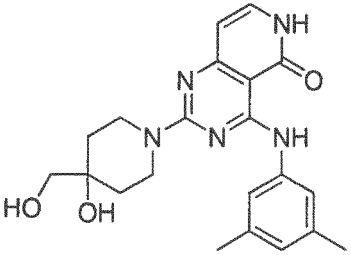
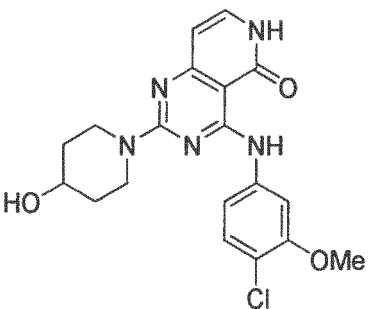
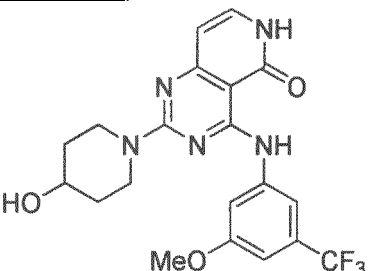
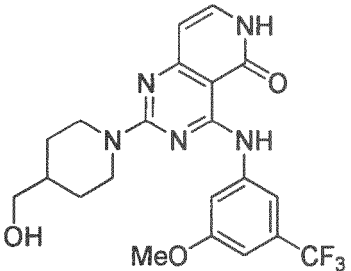
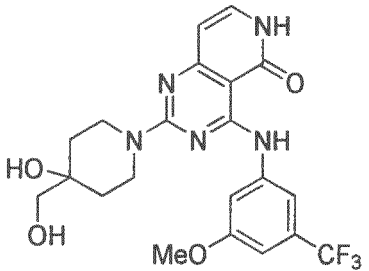
Compuesto N.º 152

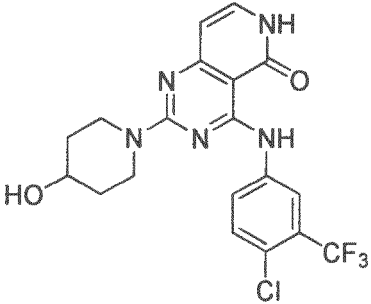
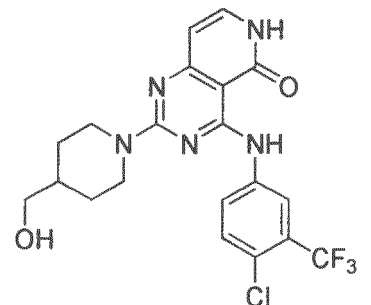
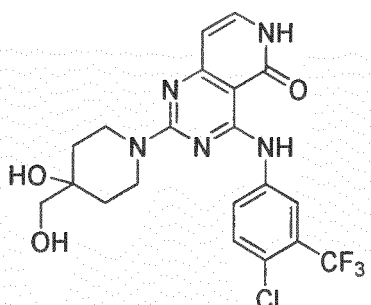
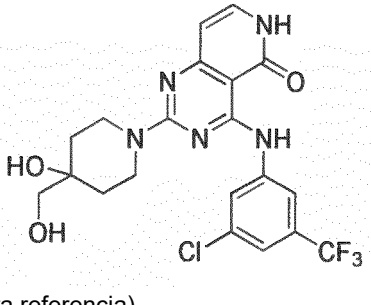
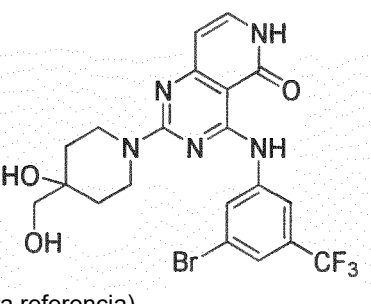
Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (70 mg, 0,18 mmol) en 7 ml de DMF a - 20 °C. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. A la solución fría se añadió m-CPBA (133 mg, 0,54 mmol) a esa temperatura y se agitó adicionalmente durante 30 min, calentándose a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM, confirmando el óxido correspondiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (75 µl, 1,32 mmol) y 4-hidroxipiperidin-4 carboxilato de metilo (57 mg, 0,36 mmol) y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La reacción se controló por CL-EM. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio, produciendo un sólido de color amarillo, 4-hidroxi-1-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidro pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il) piperidin-4-carboxilato de metilo (65 mg, 73 %). Se disolvió en 8 ml de THF seco en un recipiente de reacción de 20 ml. A la

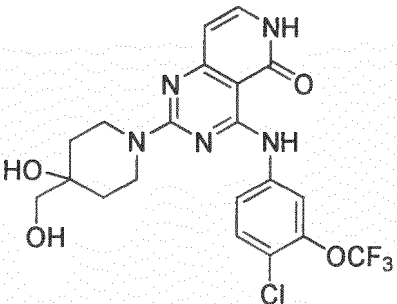
mezcla se le añadió DIBAL 1,0 M en tolueno (1,95 ml, 1,95 mmol) a 0 °C. Se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de MeOH. Los disolventes se retiraron mediante un evaporador rotatorio, produciendo un residuo de color amarillo claro. El residuo se disolvió en la mezcla de MeOH y DCM, produciendo los precipitados de color blanco. Estos se filtraron y el filtrado se condensó a presión reducida, proporcionando un polvo de color blanco, el compuesto del título, (25 mg, 41 %). EM m/z: 466 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de un procedimiento similar al descrito para el *Ejemplo 151 y 152*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
153	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3d] pirimidin-5(6H)-ona	435
154	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3d] pirimidin-5(6H)-ona	450
155	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3d]pirimidin-5(6H)-ona	466
156	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirido [4,3d] pirimidin-5(6H)-ona	458

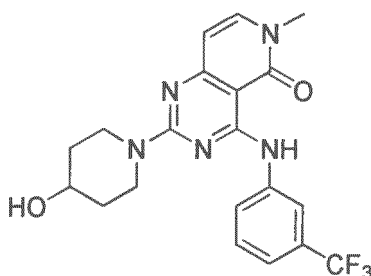
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
157	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,5-dimetilfenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	396
158	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	402
159	<p>(para referencia)</p> 	2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	436
160	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	450
161	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	466

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
162	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	440
163	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	454
164	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	470
165	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	470
166	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	514

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
167	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	486

Ejemplo 168 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-metil-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



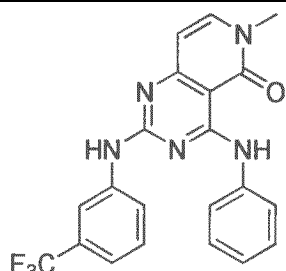
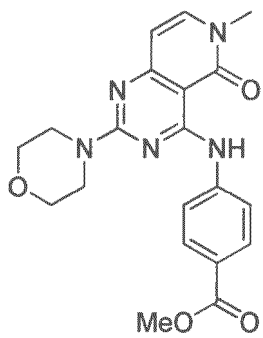
5

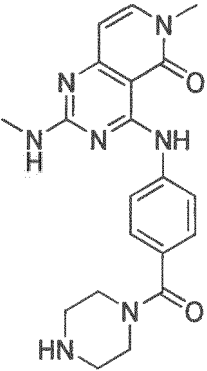
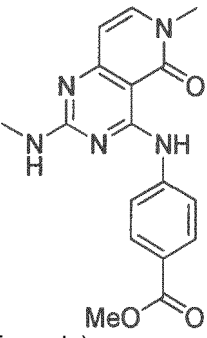
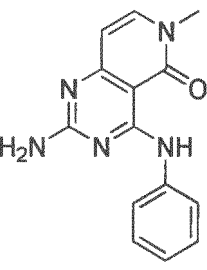
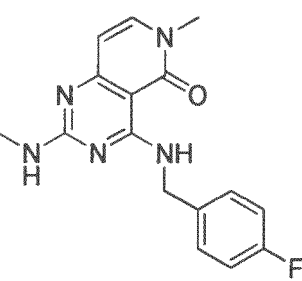
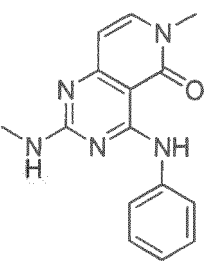
Compuesto N.º 168

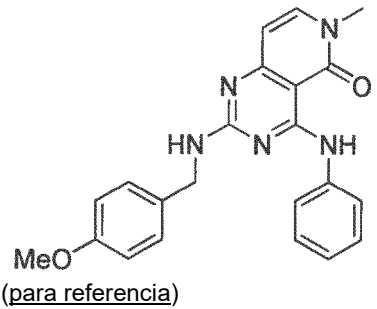
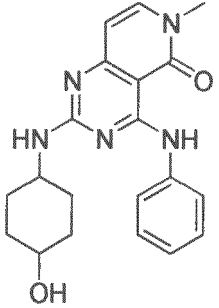
El Compuesto N.º 168 se preparó como se describe en el *Ejemplo 2d*, partiendo de 6-metil-2-(metiltio)-4-(3-trifluoro metil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (90 mg, 0,24 mmol) y 4-hidroxipiperidina (35 mg, 0,35 mmol) y continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título (35 mg, 33 %). EM m/z: 420 (M+1)⁺.

10

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de un procedimiento similar al descrito en *Ejemplo 159*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
169	 <p>(para referencia)</p>	6-metil-4-(fenilamino)-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	412
170	 <p>(para referencia)</p>	4-(6-metil-2-morfolino-5-oxo-5,6-dihidropirido [4,3-d]pirimidin-4-ilamino) benzoato de metilo	396

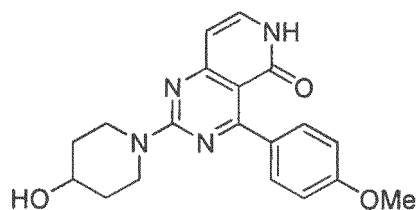
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
171	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 6-metil-2-(metilamino)-4-(4-(piperazina-1-carbonil) fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	394
172	 <p>(para referencia)</p>	4-(6-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino) benzoato de metilo	340
173	 <p>(para referencia)</p>	2-amino-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	268
174	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-fluorobencilamino)-6-metil-2-(metilamino)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	314
175	 <p>(para referencia)</p>	6-metil-2-(metilamino)-4-(fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona	282

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
176	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-metoxibencilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	388
177	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxiciclohexilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	366

Ejemplo 178 (para referencia)

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

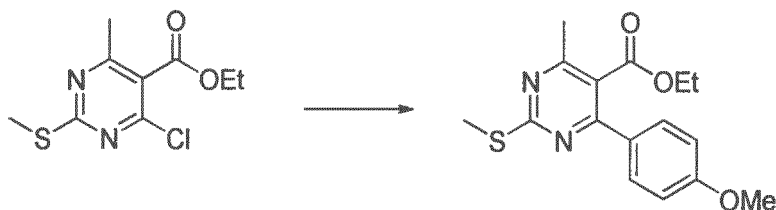
5



Compuesto N.º 178

Ejemplo 178a: 4-(4-Metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo

10

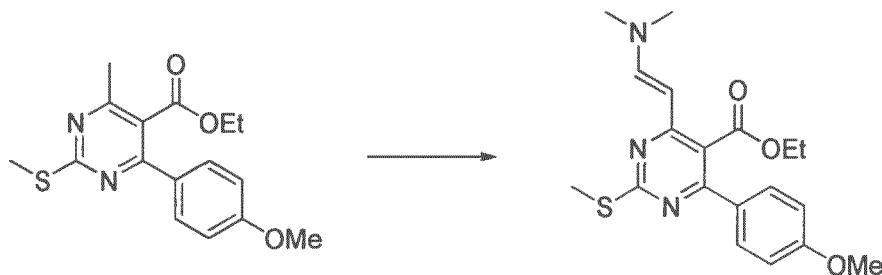


Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 4-cloro-6-metil-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,06 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (1,00 g, 4,22 mmol) y tetraquis(trifenil)fosfina)paladio (0) (0,17 g, 0,15 mmol) en 10 ml de dioxano. La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 25 minutos con agitación. A la mezcla se le añadió carbonato potásico (1,17 g, 8,44 mmol) en 4 ml de H₂O. La mezcla bifásica se purgó con N₂ durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄. Los disolventes se retiraron con un evaporador rotatorio, produciendo un residuo oleoso de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de MeOH en diclorometano, proporcionando un sólido de color blanco (1,12 g, 68 %). EM m/z: 319 (M+1)⁺.

15

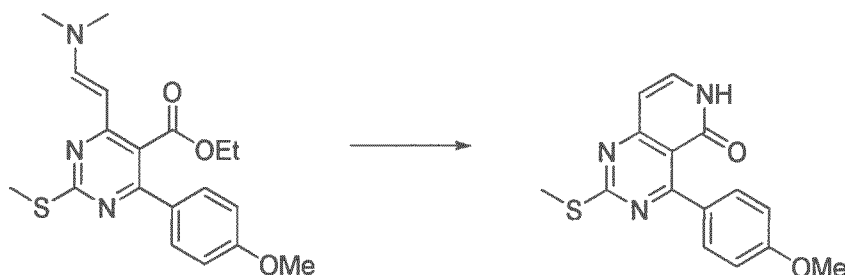
20

Ejemplo 178b: 4-(2-(Dimetilamino)vinil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo



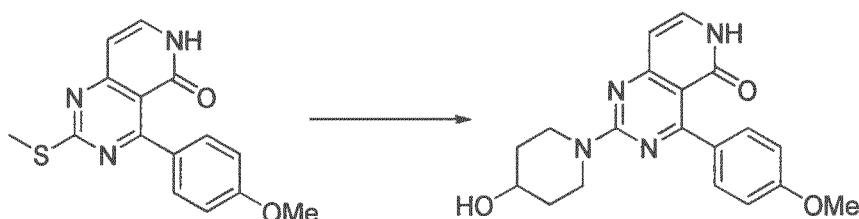
- 5 A la solución de 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,67 g, 1,75 mmol) en 5 ml de DMF se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (0,32 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 2 horas. Después de controlar la reacción por TLC, se enfrió a temperatura ambiente, después la mezcla se diluyó con DCM y agua. Después de extraer tres veces con DCM desde la capa acuosa, la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La solución se condensó a presión reducida, produciendo una mezcla en bruto (467 mg). La mezcla se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10

Ejemplo 178c: 4-(4-Metoxifenilamino)-6-metil-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



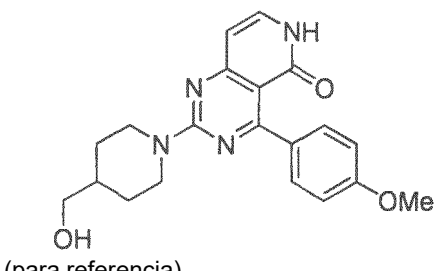
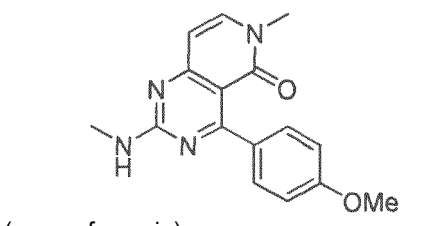
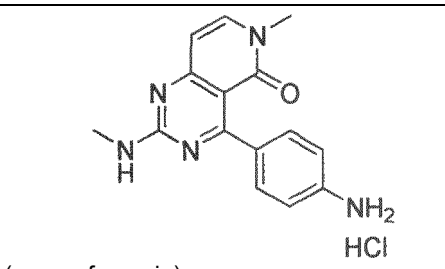
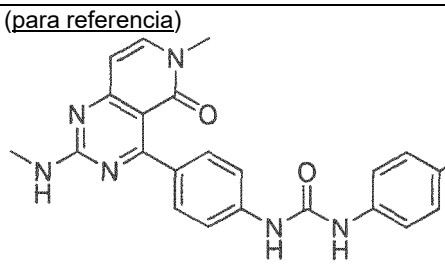
- 15 El material en bruto de 4-(2-(dimetilamino)vinil)-6-(4-metoxifenil)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de (E)-etilo (467 mg) se disolvió en 45 ml de EtOH. A la solución se le añadió una solución al 30 % de NH₄OH (3,0 ml), la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado desde la solución se filtró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de MeOH en diclorometano, proporcionando un sólido de color amarillo claro (246 mg, 46 % para las dos etapas). EM m/z: 344,9 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 178d: 4-(4-Metoxifenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona



- 25 Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con (4-metoxifenilamino)-6-metil(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (69 mg, 0,23 mmol) en 4 ml de DMF a - 20 °C. La solución se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. A la solución se le añadió *m*-CPBA (170 mg, 0,69 mmol) a esa temperatura y se agitó adicionalmente durante 30 minutos, calentándose a temperatura ambiente. La reacción se controló por CL-EM, confirmando el óxido correspondiente. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (96 µl, 0,69 mmol) y 4-hidroxipiperidina (70 mg, 0,69 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se controló por CL-EM. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio, produciendo un residuo de color pardo claro. Al residuo se añadió acetonitrilo (10 ml), dando como resultado unos precipitados. Estos se filtraron y se secaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (56 mg, 69 %). EM m/z: 353 (M+H)⁺.
- 35

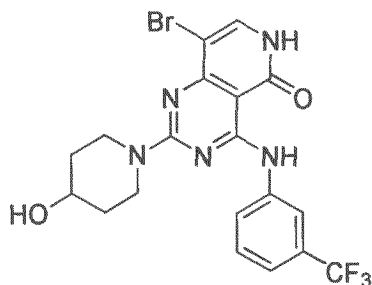
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de un procedimiento similar al descrito en *Ejemplo 178*.

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
179	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metoxifenil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	367
180	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metil amino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	297
181	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 4-(4-aminofenil)-6-metil-2-(metil amino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	282
182	 <p>(para referencia)</p>	1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-2-(metil amino)-5-oxo-5,6-dihidropirido [4,3-d]pirimidin-4-il)fenil)urea	419

Ejemplo 183

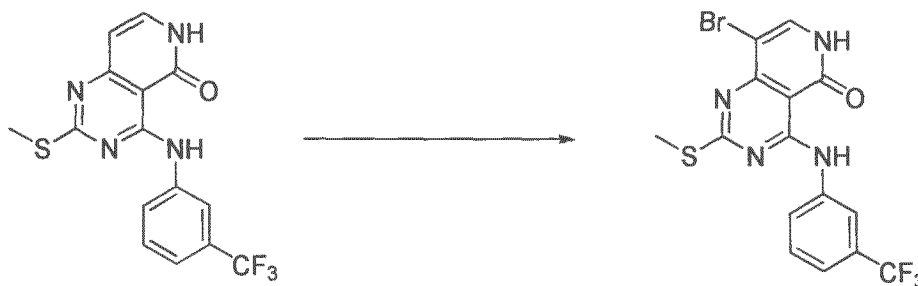
Síntesis de 8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

5



Compuesto N.º 183

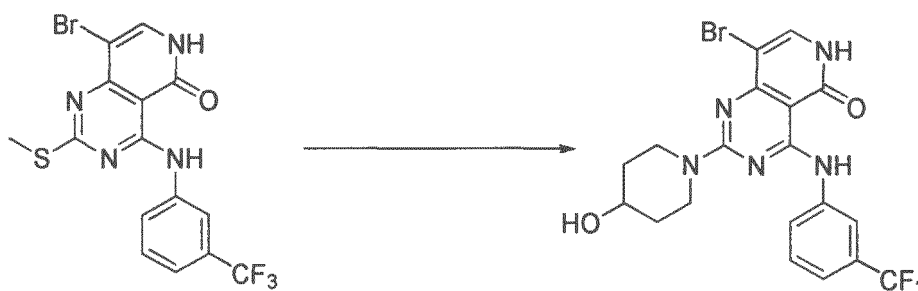
Ejemplo 183a: 8-Bromo-2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



- 5 Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (135 mg, 0,38 mmol) y *N*-bromosuccinimida (68 mg, 0,38 mmol) en 7 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, produciendo un residuo de color amarillo. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo, proporcionando un sólido de color amarillo (100 mg, 74 %). EM m/z: 431.433 (M+H)⁺.

10

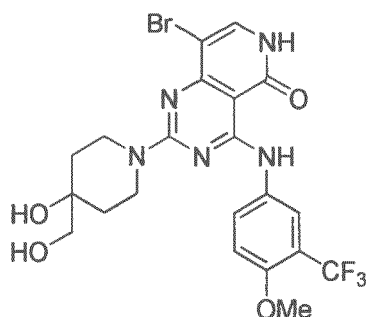
Ejemplo 183b: 2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g*, partiendo de 8-bromo-2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (60 mg, 0,26 mmol) y 4-hidroxipiperidina y continuando hasta la reacción produjo el compuesto del título (40 mg, 60 %) en forma de un sólido de color gris. EM m/z: 484 y 486 (M+H)⁺.

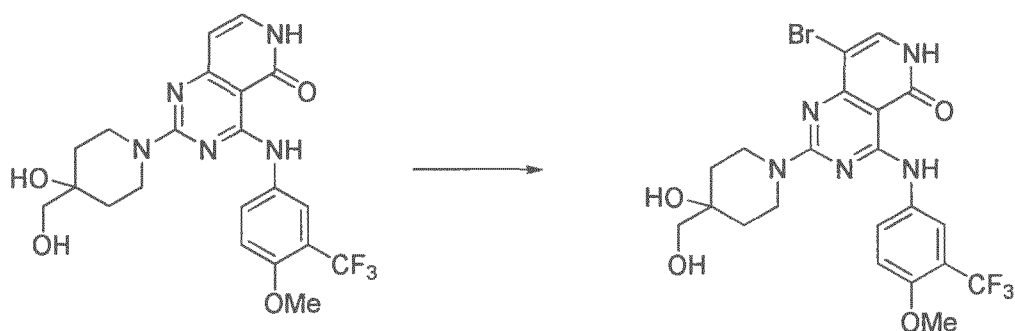
20 *Ejemplo 184* (para referencia)

Síntesis de 8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



25

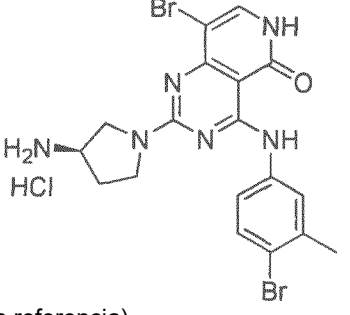
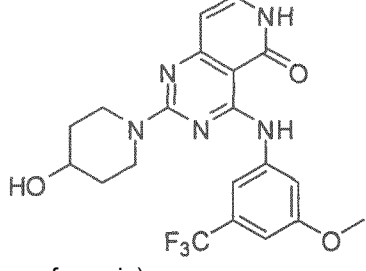
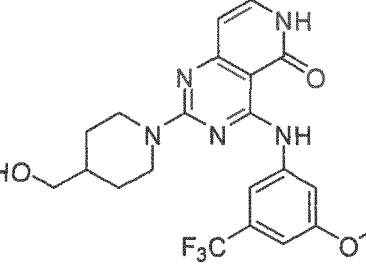
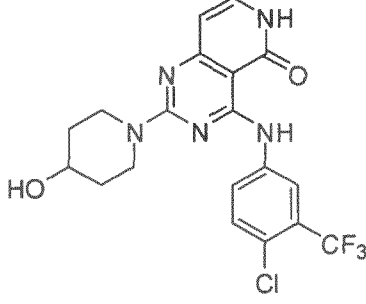
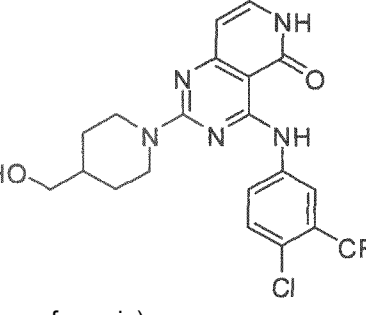
Compuesto N.º 184

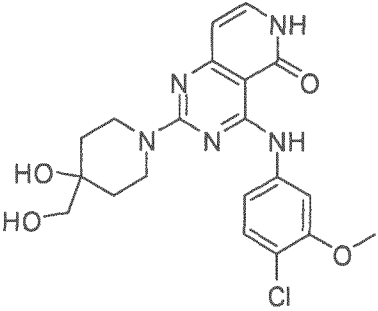
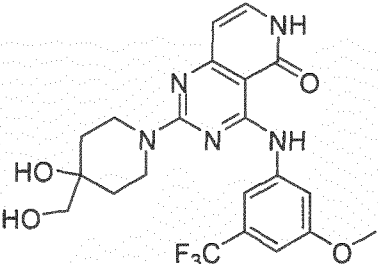
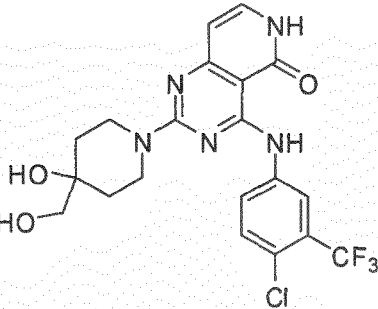
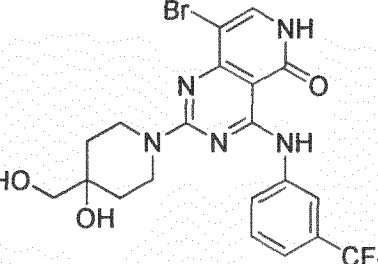
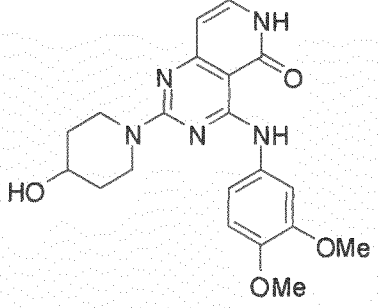


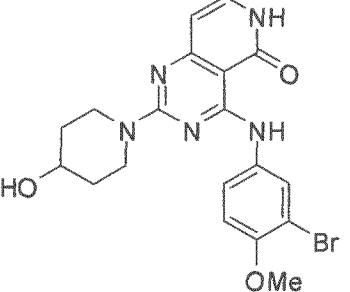
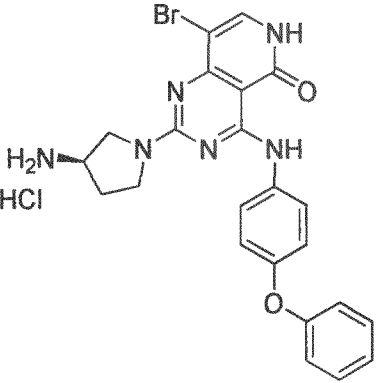
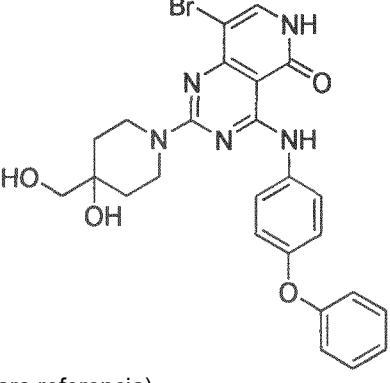
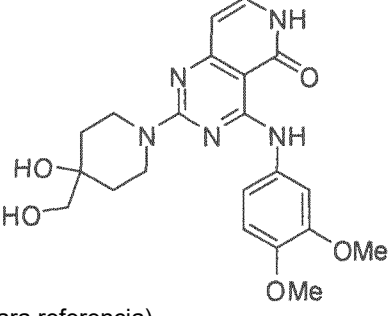
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el *Ejemplo 183a*, partiendo de 2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona y *N*-bromosuccinimida y continuando hasta que la reacción produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. EM m/z: 544 y 546 (M+H)⁺.

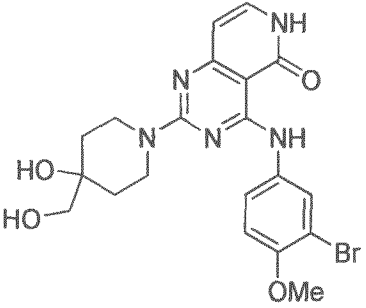
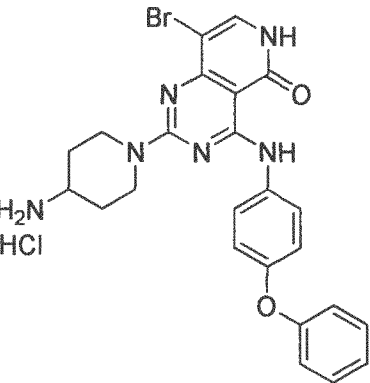
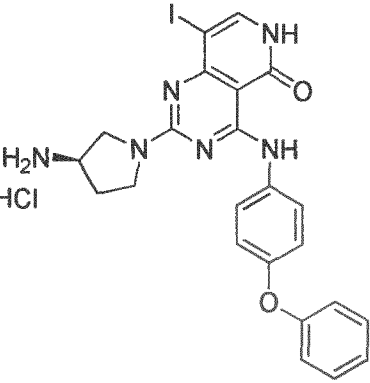
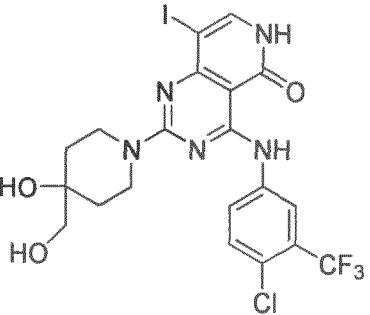
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de un procedimiento similar al descrito en los *Ejemplos 183 y 184*.

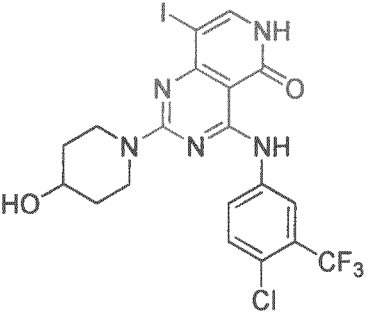
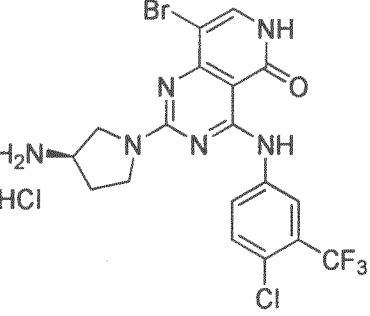
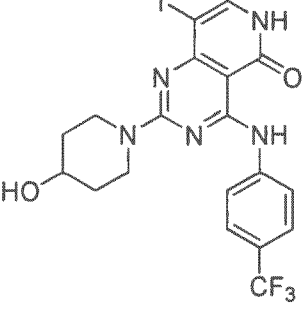
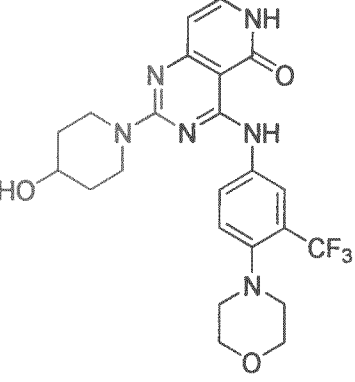
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
185		8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona;	440
186		8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	514
187		clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	469

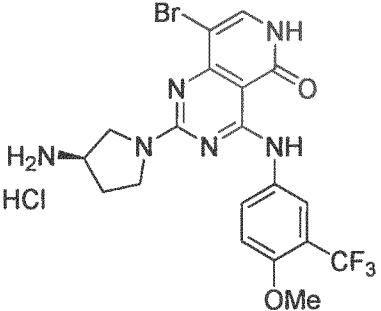
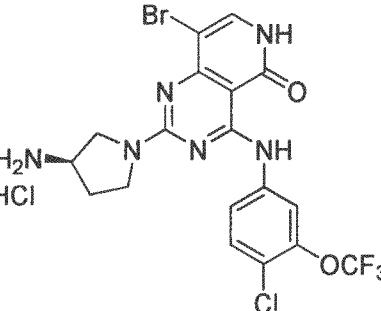
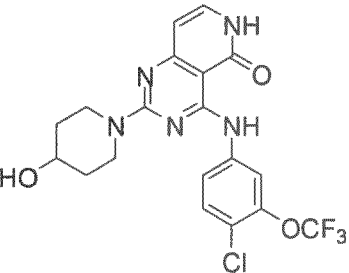
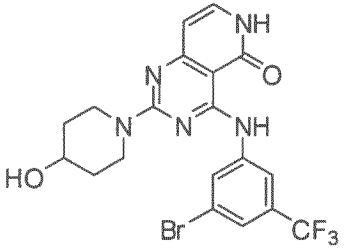
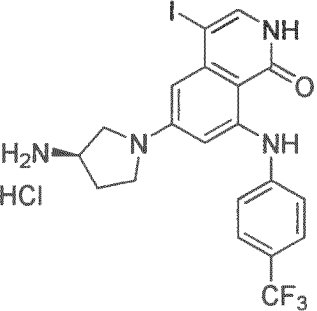
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
188	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-bromo-3-metilfenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	529
189	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	436
190	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	450
191	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	440
192	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>] pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	454

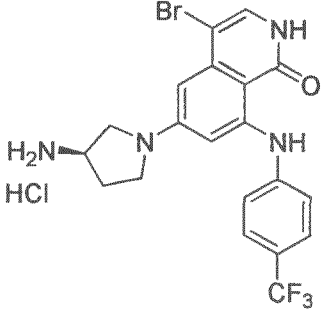
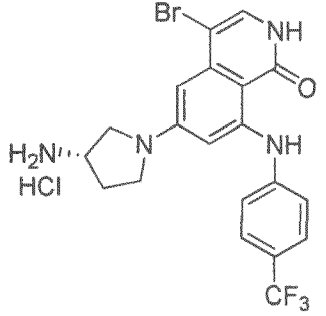
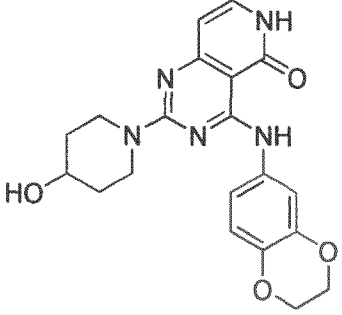
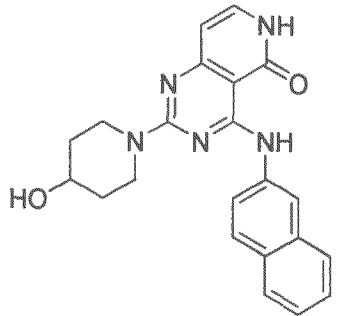
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
193	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	432
194	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	466
195	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	470
196		8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	514
197	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	398

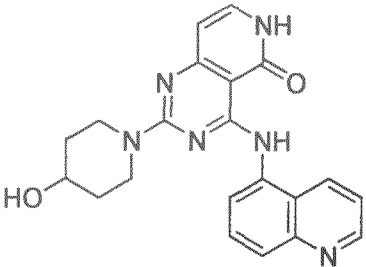
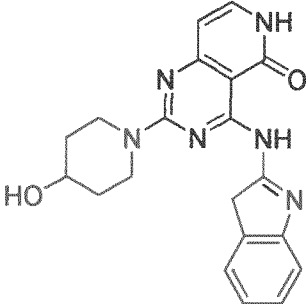
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
198	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	447
199	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	493
200	 <p>(para referencia)</p>	8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	538
201	 <p>(para referencia)</p>	4-(3,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	428

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
202	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	477
203	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	507
204	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-yodo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	541
205	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-8-yodopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	596

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
206	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-yodopirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	566
207	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	509
208		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-yodo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	503
209	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(morfolino-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	491

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
210	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	499
211	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilamino)pirido [4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	519
212	 <p>(para referencia)</p>	4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	456
213	 <p>(para referencia)</p>	4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	485
214	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-yodo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona	517

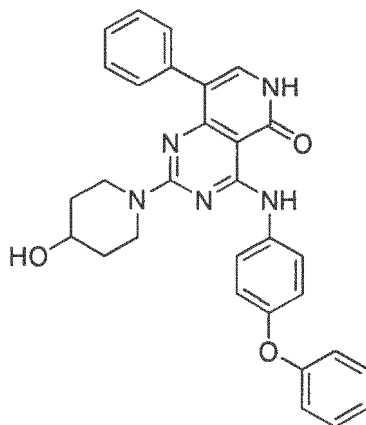
N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
215	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>R</i>)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1 (2 <i>H</i>)-ona	471
216	 <p>(para referencia)</p>	clorhidrato de (<i>S</i>)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1 (2 <i>H</i>)-ona	471
217	 <p>(para referencia)</p>	4-(2,3-dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5 (6 <i>H</i>)-ona	396
218	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(naftalen-2-ilamino)pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-5(6 <i>H</i>)-ona	388

N.º	Estructura	Nombre	Masa (M+1)
219	 <p>(para referencia)</p>	2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(quinolin-5-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	389
220	 <p>(para referencia)</p>	4-(3H-indol-2-ilamino)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	377

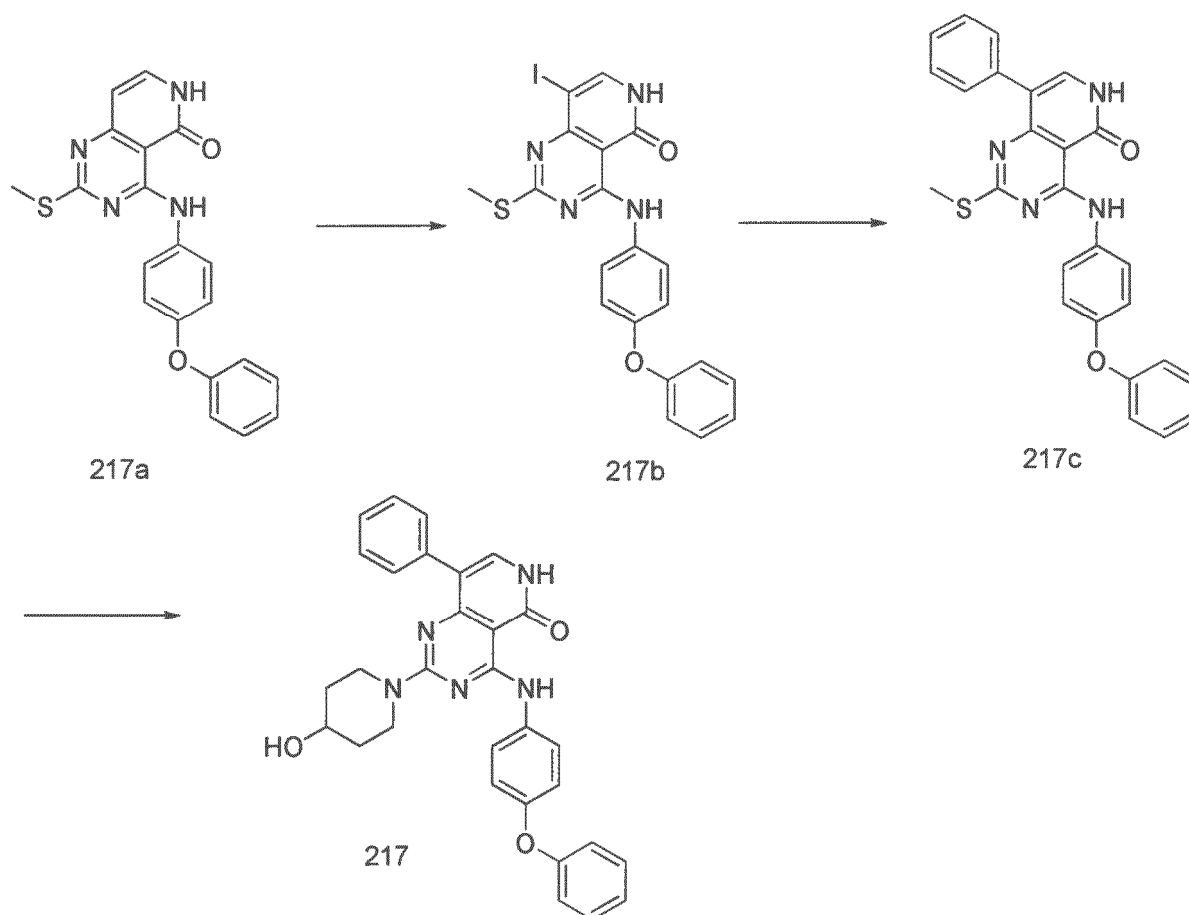
Ejemplo 221 (para referencia)

Síntesis de 2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-8-fenilpirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

5



Compuesto N.º 221



Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (221a, 182 mg, 0,48 mmol) y *N*-yodosuccinimida (158 mg, 0,70 mmol) en 8 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, produciendo el sólido de color pardo pálido (221b) después de recrystalizarse en acetonitrilo (210 mg, 87 %). Un recipiente de reacción de 20 ml se cargó con 8-yodo-2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (221b, 52 mg, 0,10 mmol), ácido bencenoborónico (18 mg, 0,15 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol) y una solución ac. 2,0 M de carbonato sódico en 6 ml de dioxano. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida produciendo el residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5 % de MeOH en diclorometano, produciendo 221. Después, 221 se preparó como se describe en el *Ejemplo 1g* partiendo de 2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino)-8-fenilpirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título. EM m/z: 506 (M+H)⁺.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

1. Ensayo de inhibición de cinasa

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para medir su capacidad de inhibir un panel de cinasas que incluye, aunque sin limitación, la tirosina cinasa de bazo (SYK), la proteína cinasa asociada a cadena zeta 70 (ZAP70), la proteína tirosina cinasa 2 (PYK2) PTK2B, la cinasa de adhesión focal (FAK), la cinasa 1 de integración de provirus de Maloney (PIM1), la cinasa reordenada durante transfección (RET), la tirosina cinasa 3 de tipo Fms (FLT3), la cinasa Janus 2 (JAK2) y la cinasa 2 de repeticiones ricas en leucina (LRRK2).

FLT3 es un miembro de la familia de la tirosina cinasa receptora (RTK) de tipo III. El ligando para FLT3 se expresa por las células estromáticas de la médula y otras células y sinergiza con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación de células madre, células progenitoras, células dendríticas y células citolíticas naturales. FLT3 se ha implicado en trastornos hematopoyéticos que son trastornos premalignos incluyendo trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitopenia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF) y policitemia vera (PV), las citopenias y síndromes mielodisplásicos pre-malignos. Las neoplasias hemáticas incluyen leucemias, linfoma (no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica

crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica (CNL), leucemia indiferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de linfocitos T en el adulto, AML con mielodisplasia de tres linajes (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM) y sarcoma mieloide. La expresión aberrante de FLT3 se ha documentado en leucemias tanto de adultos como de niños, incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de tres linajes (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y síndrome mielodisplásico (MDS).

RET es el receptor para miembros de la familia del factor neurotrófico derivado de líneas celulares de la glía (GDNF) de moléculas de señalización extracelular (GFL). La transducción de señales de RET es central al desarrollo de los riñones normales y el sistema nervioso entérico. Las mutaciones de pérdida de función de RET están asociadas con el desarrollo de enfermedad de Hirschsprung, mientras que las mutaciones de ganancia de función están asociadas con el desarrollo de diversos tipos de cáncer, incluyendo carcinoma medular de tiroides y múltiples neoplasias endocrinas de tipo II y III.

La tirosina cinasa de bazo (SYK) es un miembro de la familia de SYK de tirosina cinasas que son tirosina cinasas citoplasmáticas no receptoras que comparten un dominio doble SH2 característico separado por un dominio conector. SYK desempeña una función en la transmisión de las señales desde una diversidad de receptores de superficie celular incluyendo CD74, el receptor Fc e integrinas. La función anómala de SYK se ha implicado en casos de neoplasias hematopoyéticas. Varios virus transformantes, tales como el virus de Epstein Barr, el virus de la leucemia bovina y el virus del tumor mamario del ratón, se sabe que contienen "motivos de activación de tirosina de inmunorreceptor" (ITAM) que da lugar a la activación de SYK.

ZAP70 es una enzima que pertenece a la familia de proteína tirosina cinasa, y desempeña una función en el desarrollo de timocitos, el desarrollo de linfocitos T y la activación de linfocitos. ZAP70 se fosforila en restos de tirosina tras la estimulación del receptor de antígenos de linfocitos T (TCR) y funciona en la etapa inicial de la transducción de señales mediada por TCR en combinación con las cinasas de la familia de Src, Lck y Fyn. Las mutaciones en este gen causan un defecto selectivo de linfocitos T, una enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave caracterizada por una ausencia selectiva de linfocitos T CD8 positivos.

PYK2 es una proteína tirosina cinasa citoplasmática implicada en la regulación inducida por calcio de los canales de iones y de la activación de la ruta de señalización de la map cinasa. La proteína codificada puede representar un intermedio de señalización importante entre los receptores activados por neuropéptido o neurotransmisores que aumentan el flujo de calcio y las señales posteriores que regulan la actividad neuronal. La proteína codificada experimenta una rápida fosforilación de tirosina y activación en respuesta a aumentos en la concentración intracelular de calcio, la activación del receptor nicotínico de acetilcolina, la despolarización de la membrana o la activación de la proteína cinasa C. Su activación está muy correlacionada con la estimulación de la actividad cinasa N-terminal de c-Jun. PYK2 está implicada en enfermedades tales como osteoporosis, artritis, leucemia mieloide, hipo-osmolalidad, sarcoma, crisis hemoblástica, glioma, eritroleucemia y cáncer.

FAK (codificada por el gen PTK2) es una tirosina cinasa no receptora que integra señales de las integrinas y el receptor de factores de crecimiento. FAK desempeña una función en la regulación de la supervivencia, crecimiento, propagación, migración e invasión celular y está regulada y activada por la fosforilación en múltiples restos de tirosina. La sobreexpresión del ARNm y/o la proteína de FAK se ha implicado en cánceres de mama, de colon, tiroides y próstata. La fosforilación de FAK está aumentada en tejidos malignos en comparación con tejidos normales.

JAK1 es un miembro de la familia de proteína tirosina cinasa (PTK) y se caracteriza por la presencia de un segundo dominio relacionado con fosfotransferasa inmediatamente N-terminal al dominio PTK. JAK1 está implicada en las rutas de transducción de señales de interferón-alfa/beta y gamma. La interdependencia recíproca entre las actividades de JAK1 y TYK2 en la ruta de interferón-alfa, y entre JAK1 y JAK2 en la ruta de interferón-gamma puede reflejar una necesidad de estas cinasas en el correcto ensamblaje de los complejos de receptor de interferón.

JAK2 se ha implicado en la señalización por miembros de la familia del receptor de citosinas de tipo II (por ejemplo, receptores de interferón), la familia del receptor de GM-CSF (IL-3R, IL-5R y GM-CSF-R), la familia del receptor de gp130 (por ejemplo, IL-6R) y los receptores de cadena sencilla (por ejemplo, Epo-R, Tpo-R, GH-R, PRL-R). Se han encontrado fusiones del gen JAK2 con los genes TEL(ETV6) (TEL-JAK2) y PCM1 en pacientes con leucemia. Además, las mutaciones en JAK2 se han implicado en policitemia vera, trombocitemia esencial y otros trastornos mieloproliferativos. Esta mutación, un cambio de valina a fenilalanina en la posición 617, volvía a las células hematopoyéticas más sensibles a los factores de crecimiento tales como eritropoyetina y trombopoyetina.

JAK3 es una tirosina cinasa de la familia de Janus. JAK3 se expresa predominantemente en células inmunitarias y transduce una señal en respuesta a su activación mediante fosforilación de tirosina por receptores de interleucina. Las mutaciones que anulan la función de la cinasa 3 de Janus causan una enfermedad autosómica de inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Los ratones que no expresan JAK3 tienen linfocitos T y linfocitos B que no logran responder a muchas citosinas. Como la expresión de JAK3 está restringida principalmente a las células

hematopoyéticas, se cree que su función en la señalización de citosinas está más restringida que otras JAK. JAK3 está implicada en la transducción de señales por receptores que emplean la cadena gamma común (γ C) de la familia del receptor de citosinas de tipo I (por ejemplo, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R e IL-21R).

5 La cinasa del provirus de integración de Maloney (PIM-cinasa) se identificó como uno de los protooncogenes frecuentes capaces de activarse de forma transcripcional por el evento de integración del retrovirus de Maloney en ratones, causando linfomas en ratones afectados. PIM 1, 2 y 3 son are serina/treonina cinasas que funcionan normalmente en la supervivencia y la proliferación de células hematopoyéticas en respuesta a factores de crecimiento y citosinas. Los ratones transgénicos que sobreexpresan PIM1 o PIM2 muestran incidencia aumentada de linfomas de linfocitos T, mientras que la sobreexpresión junto con c-myc está asociada con la incidencia de linfocitos B. La expresión aberrante de PIM se ha presentado en muchas neoplasias humanas, incluyendo cáncer de próstata, carcinoma hepatocelular y cáncer pancreático. Las cinasas PIM están implicadas en el proceso temprano de diferenciación de los linfocitos T auxiliares, que coordinan la respuesta inmunológica en enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y rechazo de trasplante de tejidos. Además de una función potencial en el tratamiento contra el cáncer y enfermedades mieloproliferativas, un inhibidor de PIM puede ser útil para controlar la expansión de las células inmunitarias en otra afección patológica tal como enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y en síndromes de rechazo de trasplante de órganos.

MÉTODOS

20 Inhibición de la actividad enzimática de la cinasa SYK, ZAP70, PYK2, FAK, PIM1, RET, FLT3, JAK2 y LRRK2

Los compuestos de la invención se diluyeron inicialmente hasta 10 mM en DMSO al 100 % (CALBIOCHEM™) para su almacenamiento y se prepararon en solución de tampón de cinasa para crear una concentración de compuesto que varía de entre 1 μ M y 10 μ M. Las diluciones en serie de los compuestos de la invención se distribuyeron en una placa de 96 pocillos (GREINER BIOSCIENCES™) a 6 μ E cada uno. Se diluyeron SYK, ZAP70, PIM1, PYK2 humanas de longitud completa purificadas y FAK, RET, FLT3, JAK2 y LRRK2 humanas truncadas (CARNA BIOSCIENCES™) en tampón de cinasa y se añadieron a las soluciones de compuesto y se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente (1 hora para PYK2). A continuación, se añadió ATP (TEKNOVA™) y solución de sustrato (sustratos de fabricación sugeridos de PerkinElmer™, por ejemplo, péptido Ulight™-TK para SYK, Ulight™-PolyGT para ZAP70, FAK y PYK2, y Ulight™-CREBtide para PIM1 (PERKINELMER™)) (12 μ l cada uno) a los pocillos que contenían la solución de compuesto y enzima. La mezcla de reacción se incubó durante 1 hora (2 horas para PYK2). Después de la incubación, se añadió la solución de parada preparada con EDTA, agua u tampón de detección de Lance (PERKINELMER™) (1 μ l cada uno) para detener la fosforilación. Después de la adición de la solución de parada y 5 minutos de agitación, la solución de detección que contenía en anticuerpo marcado con Europro (sustratos de fabricación sugeridos de PerkinElmer™, por ejemplo, PT66 para SYK, ZAP70, PYK2 y FAK, y Anti-Creb para PIM1), agua y tampón de detección de Lance se añadió (1 μ l cada uno) a la mezcla de reacción y se incubó de nuevo durante 50 minutos. La fosforilación del sustrato fue una función de la emisión a 665 nm medida después de la adición de la solución de detección y 50 minutos de incubación.

RESULTADOS

Los compuestos de fórmula (I) mostraron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en este documento, cero % de inhibición indica ausencia de inhibición sobre la actividad cinasa (por ejemplo, como se observa en el control tratado sin inhibidor), mientras que 100 % de inhibición indica inhibición completa de la actividad cinasa.

Los compuestos de fórmula (I) mostraron diversos niveles de inhibición de las proteína cinasas del panel. Ciertos compuestos mostraron un porcentaje de inhibición mayor de un 80 % contra una o más de las cinasas a una concentración 1 μ M como se muestra en la tabla 2.

50 Por ejemplo, el compuesto 6 de fórmula (I), concretamente, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, demostró inhibir la actividad cinasa de SYK (88 %), Zap70 (49 %), PYK2 (83 %), FAK (78 %) y PIM1 (32 %) a una concentración de 1 μ M y la de RET (CI50, 94,2 nM) y LRRK2 (CI50, 54 nM; véase la tabla 2). La tabla 2 ilustra el porcentaje / inhibición molar de SYK, ZAP70, PYK2, FAK, PIM1, RET, FLT3, JAK2 y LRRK2 por los compuestos representativos de fórmula (I).

Tabla 2 Inhibición de la actividad de diversas cinasas

Compuesto n.º	SYK	ZAP70	PYK2	FAK	PIM1
6	88 %	49%	83 %	78 %	32 %
7	92,6 %	42,0 %	84,9 %	83,5 %	51,4 %
9 (para referencia)	84 %	32 %	89 %	83 %	64 %
84 (para referencia)	95,7 %	54,6 %	92,8 %	92,9 %	71,2 %
100 (para referencia)	37,7 %	9 %	88,4 %	21,9 %	n.d.
101 (para referencia)	90 %	45 %	85 %	77 %	61 %
126 (para referencia)	95,1 %	49,3 %	39,5 %	80,8 %	12,7 %

Compuesto n.º	SYK	ZAP70	PYK2	FAK	PIM1
151 (para referencia)	8,2 nM	n.d.	90,2 nM	216,9 nM	n.d.
152 (para referencia)	2,7 nM	n.d.	84,3 nM	337,1 nM	n.d.
168 (para referencia)	3 %	6,2 %	1 %	4,9 %	7,3 %
R406	96,8 %	58,5 %	74,3 %	46,5 %	n.d.
	RET	FLT3	JAK2	LRRK2	
1 (para referencia)	200,2 nM	242,1 nM	59,4 nM	n.d.	
2 (para referencia)	363,2 nM	367,6 nM	73,8 nM	n.d.	
6	94,2 nM	n.d.	n.d.	54 nM	
8 (para referencia)	2,6 nM	0,2 nM	12,7 nM	n.d.	
102	n.d.	n.d.	n.d.	325 nM	
125 (para referencia)	3,4 nM	0,6 nM	24,9 nM	n.d.	
134 (para referencia)	7,3 nM	n.d.	3,7 nM	n.d.	
136 (para referencia)	1,3 nM	0,1 nM	3,9 nM	n.d.	
137 (para referencia)	5,8 nM	12,4 nM	1,6 nM	n.d.	
139 (para referencia)	4,1 nM	9,1 nM	1,6 nM	n.d.	
149 (para referencia)	32,7 nM	151,1 nM	151 nM	n.d.	
150 (para referencia)	115,3 nM	106 nM	65,3 nM	n.d.	
178 (para referencia)	7,5 uM;	4,8 uM;	n.d.	n.d.	
Estaurosporina	2,2 nM	0,2 nM	0,3 nM	7,8 nM	
* n.d., no determinado					

2. Ensayo de liberación de factor de necrosis tumoral (TNF)- α

5 Los compuestos de la invención se ensayan para sus efectos sobre la liberación de TNF- α en la línea celular de leucemia monocítica aguda humana (THP-1) para ilustrar la eficacia de la invención a nivel celular. TNF- α es una citocina implicada en la inflamación sistémica y es un miembro de un grupo de citocinas que estimulan la reacción en fase aguda. La función principal de TNF- α es en la regulación de células. Se sabe que TNF- α induce la muerte celular apoptótica y la inflamación e inhibe la tumorigénesis temprana y la replicación vírica. La regulación incorrecta y, en particular, la sobreproducción de TNF- α se han implicado en una diversidad de enfermedades humanas, enfermedades autoinmunitarias, inflamación, artritis, cáncer y muchas otras enfermedades asociadas con la regulación incorrecta de TNF- α .

15 La producción o la liberación de TNF- α está controlada por el tipo estímulo al que responde la célula. La actividad de SYK está implicada en la medicación de la producción de TNF- α . Cuando se estimulan por IgG, las células aumentan la producción de TNF- α de una manera dependiente de SYK (es decir, la ruta dependiente de SYK). Sin embargo, cuando se estimulan por lipopolisacárido (LPS), producen TNF- α de una manera independiente de SYK.

MÉTODOS

20 Los compuestos de la invención se ensayaron para su efecto de liberación de TNF- α sobre células THP-1. Para el ensayo de liberación de TNF- α dependiente de SYK (es decir, mediante estimulación por IgG), se obtuvieron células THP-1 derivadas de células monocíticas humanas de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (GIBCO™) que contenía suero bovino fetal 10 (FBS; GIBCO™) y 0,05 mM de 2-mercaptoetanol. Las células THP-1 se sembraron a 1×10^5 células/100 μ l/pocillo en placa de cultivo de 96 pocillos recubierta con IgG humana (10 μ g/pocillo, INVITROGEN™) y después se añadió el compuesto diluido en serie. Después de un periodo de incubación de 18 horas a 37 °C, se recogieron los sobrenadantes para la determinación del nivel de TNF- α por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y las células restantes se sometieron a un ensayo de MTT (sal amarilla de tetrazolio) para determinar los efectos citotóxicos del compuesto.

30 Para el ensayo de liberación de TNF- α independiente de SYK (es decir, mediante estimulación por lipopolisacárido (LPS)), se obtuvieron células THP-1 derivadas de células monocíticas humanas de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio RPMI (GIBCO™) que contenía suero bovino fetal 10 (FBS, GIBCO™) y 0,05 mM de 2-mercaptoetanol. Las células THP-1 se sembraron a 1×10^5 células/100 μ l/pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos y se trataron con lipopolisacárido (1 μ g/ml) y después se añadió el compuesto diluido en serie. Después de un periodo de incubación de 18 horas a 37 °C, se recogieron los sobrenadantes para la determinación del nivel de TNF- α por (ELISA) y las células restantes se sometieron a un ensayo de MTT para determinar los efectos citotóxicos del compuesto.

40 RESULTADOS

Los compuestos de fórmula (I) mostraron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en este documento, el control usado sin la presencia de un inhibidor indica un cero % de inhibición de liberación de TNF- α .

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) mostraron un porcentaje de inhibición mayor de 50 a una concentración 0,3 μM de una manera dependiente de SYK (por ejemplo, estimulación por IgG). Específicamente, a una concentración 0,3 μM , los compuestos 6 y 151 de la presente invención mostraron un porcentaje de inhibición mayor de los mostrados por R406, un inhibidor de cinasa ampliamente conocido, en un ensayo de liberación de TNF- α dependiente de SYK (es decir, liberación estimulada por IgG). Además, el compuesto 6 de la presente invención mostró un porcentaje de inhibición mayor de o igual a los mostrados por dexametasona, un inhibidor bien conocido de TNF- α , en un ensayo de liberación de TNF- α independiente de SYK (es decir, liberación estimulada por LPS).

Por ejemplo, el compuesto 152 de fórmula (I), 2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (véase la tabla 3, compuesto 151) mostró mayor porcentaje de inhibición de la liberación de TNF- α de una manera dependiente de SYK a una concentración de 0,3 μM . Los datos de porcentaje de inhibición de los compuestos representativos de fórmula (I) se muestran en la tabla 3.

Tabla 3 Inhibición de la liberación de TNF- α

Compuesto n.º	Estimulación de IgG		Estimulación de LPS	
	A 0,3 μM	A 1 μM	A 0,3 μM	A 1 μM
6	51,9	83,0	58,0	68,9
152 (para referencia)	80,5	82,9	n.d.	n.d.
R406	49,9	87,4	n.d.	n.d.
Dexametasona	n.d.	n.d.	n.d.	68,4
* n.d., no determinado				

3. Ensayo de viabilidad celular: Inhibición de RET

Los compuestos de la invención se ensayan para sus efectos sobre la viabilidad celular en diversas líneas celulares de cáncer humano tales como MTC-TT para ilustrar la eficacia de la invención.

El protooncogén RET codifica una tirosina cinasa receptora para miembros de la familia del factor neurotrófico derivado de líneas celulares de la glía de moléculas de señalización extracelular. Las mutaciones de pérdida de función de RET están asociadas con el desarrollo de enfermedad de Hirschsprung, mientras que las mutaciones de ganancia de función están implicadas en el desarrollo de diversos tipos de cáncer humano, incluyendo carcinoma medular de tiroides, múltiples neoplasias endocrinas de tipo 2A (MEN2A) y 2B (MEN2B), feocromocitoma e hiperplasia de paratiroides.

MÉTODOS

Para abordar la viabilidad celular dependiente de RET, se utilizó la línea celular de carcinoma medular de tiroides, MTC-TT que representa MEN2A para ensayar los compuestos de la invención. MTC-TT se cultivó en RPMI que contenía suero bovino de ternera 15 (Hyclon™ de Thermo™) y enriquecido con L-glutamina 2 mM. Las células se cultivaron a una densidad de 5×10^4 células/10 μl /pocillo por duplicado en placas de 96 pocillos durante un día y se trataron con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo. La viabilidad celular para MTC-TT dos días después del tratamiento con fármaco se midió por el reactivo acuoso de una solución Cell Titer 96 (Promega™) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El valor de CI50 del compuesto de ensayo se calculó en Gradpad Prism 5 salvo que se especifique de otro modo.

RESULTADOS

Como se usa en este documento, el control usado sin la presencia de un inhibidor indica una concentración de inhibición 50 (CI50) de la viabilidad celular.

Los compuestos de fórmula (I) mostraron un intervalo de inhibición mayor de 100 nM a concentración CI50. De forma especial, los compuestos 8 y 136 de la presente invención mostraron un nivel de inhibición mayor de los mostrados por Vandetanib y Sunitinib, un inhibidor de cinasa ampliamente conocido, en la línea celular cancerosa inducida por RET.

Por ejemplo, el compuesto 8 de fórmula (I), clorhidrato de (S)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona, (véase la tabla 4) mostró inhibición 6 veces mayor en la medición de CI50 que las que aparecieron por Vandetanib (AstraZeneca™) y Sunitinib (Pfizer™), que son un antagonista del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los datos de inhibición de CI50 de los compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Viabilidad celular por inhibición de cinasa RET

Compuesto n.º	MTC-TT (CI50 nM)	Compuesto n.º	MTC-TT (CI50 nM)
8 (para referencia)	14	Vandetanib	81,6
136 (para referencia)	33	Sunitinib	116,7

4. Ensayo de viabilidad celular: Inhibición de células FLT3-ITD-positivas

5 Los compuestos de la invención se ensayan para sus efectos sobre la inhibición de FLT3-ITD en la línea celular de leucemia aguda humana (MV4-11). FLT3 se expresa principalmente en progenitores hematopoyéticos inmaduros, así como en células mieloides maduras. Pertenece a la familia de tirosina cinasa receptora (RTK) de tipo III que incluye KIT, FMS y PDGFR. Se activa por la unión a FL, que da lugar a una actividad cinasa aumentada y una activación de la ruta de señalización posterior que incluye STAT5, Ras y PI3cinasa.

10 Las mutaciones de FLT3-ITD (duplicación interna en tándem) en el dominio yuxtamembrana son el defecto molecular más frecuentemente observado en leucemia mielógena aguda (AML). El FLT3-ITD induce la dimerización independiente de ligando, la autofosforilación y la activación constitutiva, y es capaz de transformar células hematopoyéticas. Clínicamente, se sabe que FLT3-ITD aumenta la leucocitosis, aumenta el recuento de hemoblastos, aumenta la tasa de recidiva, disminuye la supervivencia sin enfermedad y empeora la supervivencia global. Por lo tanto, FLT3-ITD es una diana molecular atractiva para el tratamiento de AML.

MÉTODOS

20 Los compuestos de la invención se ensayaron para el efecto de viabilidad celular sobre células MV4-11. Para el ensayo de viabilidad celular, se obtuvieron células MV4-11 que expresan FLT3-ITD humano de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (HyClone™) que contenía suero bovino de ternera 10 (BCS; Hyclone™) enriquecido con hierro. Las células MV4-11 se sembraron a 2×10^4 células en placas de cultivo de 96 pocillos, y después se añadió el compuesto diluido en serie. Después de un periodo de incubación de 72 horas a 37 °C, se midió la viabilidad celular usando el ensayo de 1 etapa ATPLite (Perkin-Elmer™) que se basa en la cuantificación de ATP de células viables. También se realizó un ensayo CellTiter Aqueous (Promega™) en paralelo como un ensayo ortogonal. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando regresión no lineal y se definen como la concentración necesaria para una reducción de 50 en la luminiscencia o la absorbancia de células tratadas frente a las de control no tratadas (software Prism™).

30 RESULTADOS

Los compuestos de fórmula (I) mostraron una inhibición mayor de 10 nM a concentración CI50. De forma especial, los compuestos 8 y 136 de la presente invención mostraron un nivel de inhibición mayor de los mostrados por Vandetanib y Sunitinib en la línea celular cancerosa inducida por FLT3 ITD.

40 Por ejemplo, el compuesto 8 de fórmula (I), clorhidrato de (S)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona, mostró una inhibición 10-30 veces mayor en CI50 que las que aparecieron por Sunitinib (Pfizer) y PKC-412 (Novartis), antagonistas ampliamente conocidos del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los datos de inhibición de CI50 de los compuestos representativos de fórmula (I) (por ejemplo, compuesto 6 y 136) se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Viabilidad celular por línea celular que induce cáncer FLT3-ITD

Compuesto n.º	MV-4-11 (CI50 nM)	Compuesto n.º	MV-4-11 (CI50 nM)
8 (para referencia)	0,1	Sunitinib	3,8
136 (para referencia)	0,1	PKC-412	11,7

45 5. Ensayo de viabilidad celular: Inhibición de JAK2

Los compuestos de la invención se ensayan para sus efectos sobre la inhibición de JAK2 en la línea celular de eritroleucemia humana (HEL) para ilustrar la eficacia a nivel celular. La familia de la cinasa asociada a Janus (JAK), compuesta por cuatro diferentes proteína tirosina cinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, desempeña una función importante en la supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Una mutación única en el gen de JAK2 que codifica una sustitución de valina a fenilalanina, V617F, provoca una actividad cinasa constitutiva y promueve una hematopoyesis mal regulada. JAK2 V617F se detecta frecuentemente en trastornos mieloproliferativos (MPD), un grupo de trastornos de células madre hematopoyéticas clonales que incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET) y mielofibrosis idiopática (IMF), todas las cuales tienen el potencial de transformarse en leucemia mieloide aguda. JAK2 V617F se fosforila de forma constitutiva y es capaz de activar la señalización posterior en ausencia de estimulación con citocinas.

JAK2 también es un mediador clave de la señalización, posterior a una diversidad de receptores de citocinas y factores de crecimiento. En particular, JAK2 fosforila la familia de proteínas de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Una vez fosforilados, los STAT dimerizan y se trasladan al núcleo donde se unen al ADN y regulan la expresión de genes diana. La señalización de JAK2/STAT se ha implicado tanto en la regulación del ciclo celular como en las rutas antiapoptóticas.

MÉTODOS

Los compuestos de la invención se ensayaron para el efecto de viabilidad celular sobre células HEL. Para el ensayo de viabilidad celular, se obtuvieron células HEL que expresan JAK2 V617F humana de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (HyClone™) que contenía suero bovino de ternera 10 (BCS; Hyclone™) enriquecido con hierro. Las células HEL se sembraron a 2×10^4 células en placas de cultivo de 96 pocillos, y después se añadió el compuesto diluido en serie. Después de un periodo de incubación de 72 horas a 37 °C, se midió la viabilidad celular usando el ensayo de 1 etapa ATPLite (Perkin-Elmer™) que se basa en la cuantificación de ATP de células viables. También se realizó un ensayo CellTiter Aqueous (Promega™) en paralelo como un ensayo ortogonal. Los valores de CI_{50} se calcularon usando regresión no lineal y se definen como la concentración necesaria para una reducción de 50 en la luminiscencia o la absorbancia de células tratadas frente a las de control no tratadas (software Prism™).

RESULTADOS

Los compuestos de fórmula (I) mostraron una inhibición mayor de 10 nM a concentración CI_{50} . De forma especial, los compuestos 137 y 139 de la presente invención mostraron un nivel de inhibición mayor de los mostrados por Sorafenib (Bayer), un inhibidor de cinasa conocido de Raf, VEGFR y PDGFR en líneas celulares cancerosas.

Por ejemplo, el compuesto 139, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona, (véase la tabla 6, compuesto 139) mostró una inhibición aproximadamente 10 veces mayor en términos de medición de CI_{50} que las que aparecieron por Sorafenib (Bayer). Los datos de inhibición de CI_{50} de los compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Viabilidad celular por cinasa que inhibe JAK2

Compuesto n.º	HEL (CI_{50} nM)	Compuesto n.º	HEL (CI_{50} nM)
139 (para referencia)	152	Sorafenib	>1000
137 (para referencia)	89		

6. Neuroprotección contra muerte celular dopaminérgica mediada por LRRK2 por la inhibición de LRRK2

La enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que aparece en aproximadamente 1 de la población de más de 65 años de edad. La generación de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es un fenotipo patológico principal de PD, que provoca una secreción disminuida de dopamina. Durante la última década, se identificaron más de loci de PARK y se han identificado varios genes, tales como LRRK2, α -sinucleína, PINK1, Parkina y DJ-1, como genes correspondientes a estos loci de PARK.

LRRK2 se ha identificado recientemente como un gen causante de PD correspondiente al locus PARK8. LRRK2 es particularmente importante porque los síntomas de PD causados por mutaciones de LRRK2 son los más similares a los de los casos idiopáticos de PD. La proteína están en gran medida presente en el citoplasma, pero también se asocia con la membrana exterior mitocondrial. La expresión de LRRK2 mutante indujo muerte celular apoptótica en células de neuroblastoma y en neuronas corticales de ratón. Algunas mutaciones en LRRK2, tales como G2019S, han demostrado estar asociadas con PD.

MÉTODOS

SN4741, una línea celular dopaminérgica murina se cultivó en DMEM que contenía FBS 10 a 37 °C, respectivamente. Las células SN4741 ($1,5 \times 10^4$ /pocillo) se sembraron en placas de 48 pocillos 1 día antes de la transfección transitoria con 1 μ g de los plásmidos pcDNA3.1 de vector, ADNc de LRRK de tipo silvestre, ADNc de LRRK G2019S, por precipitación convencional en $CaCl_2$. Dos días después de la transfección, las células se trataron con peróxido de hidrógeno 100 μ M durante 1 día y se midió la viabilidad celular por ensayo con violeta de cristal. Para el tratamiento con compuesto, los compuestos de ensayo se añadieron a 0,05 μ M, 0,5 μ M y 5 μ M y las células se incubaron durante 1 hora antes de la adición de peróxido de hidrógeno.

RESULTADOS

Las células SN4741 se transfectaron con plásmidos que contenían LRRK2 de tipo silvestre o G2019S y se incubaron durante 2 días seguidos de la adición de 100 μ M de peróxido de hidrógeno durante 24 h para sensibilizarlas a agresión oxidativa. La supervivencia celular se evaluó usando el violeta de cristal. Como se muestra en la tabla 7, después del tratamiento con peróxido de hidrógeno, aproximadamente 49-51 de muerte celular en células

transfectadas con vector vacío en comparación con las células no sometidas a agresión oxidativa. Las células que sobreexpresan LRRK2 de tipo silvestre y G2019S mostraban muerte celular aumentada en 35,7-40,4 y 29,1-30,8, respectivamente, coherente con los datos previos de que la combinación de la expresión de LRRK2 de tipo silvestre o G2019S con agresión oxidativa aumentaba de forma sinérgica la muerte celular, observándose el efecto más fuerte con G2019S.

Como se muestra en la tabla 7, el compuesto 6 de fórmula (I), que es 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona, y el compuesto 102, que es 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona, mostraron efectos protectores aumentados contra la muerte celular asociada a LRRK2 en células SN4741 que sobreexpresan LRRK2 de tipo silvestre o LRRK2 G2019S a 0,05 μ M o mayor en comparación con lo observado con el control de vector, DMSO o los controles de H₂O₂.

Tabla 7. Porcentaje de muerte celular

	Concentración	Compuestos	
		102	6
Vector	DMSO	49,0	51,7
	0,05 μ M;	50,0	54,2
	0,5 μ M;	54,4	57,5
	5 μ M;	50,5	42,5
LRRK2 WT	DMSO	40,4	35,7
	0,05 μ M;	49,9	62,2
	0,5 μ M;	55,3	62,2
	5 μ M;	46,5	49,7
LRRK2 G2019S	DMSO	29,4	29,1
	0,05 μ M;	54,9	53,5
	0,5 μ M;	56,0	56,9
	5 μ M;	44,0	45,8
Control de H ₂ O ₂	N.T.	51,3	
	DMSO	50,6	
N.T.; tratado únicamente con H ₂ O ₂ sin compuesto de tratamiento			

7. Inhibición de cinasa *in vitro*

Se han identificado hasta 518 diferentes cinasas en seres humanos. Actúan sobre moléculas pequeñas tales como lípidos, hidratos de carbono, aminoácidos y nucleótidos. Para determinar el alcance de los efectos inhibidores de un compuesto representativo de fórmula (I) sobre cinasas conocidas, se ensayó el compuesto 6 frente a 104 cinasas disponibles en el mercado (Ambit Biosciences™) *in vitro*. Las 104 cinasas incluían ABL1(E25 5K)-fosforilada, ABL1(T315I)-fosforilada, ABL1-fosforilada, ACVR1B, ADCK3, AKT1, AKT2, ALK, AURKA, AURKB, AXL, BMPR2, BRAF, BRAF(V600E), BTK, CDK11, CDK2, CDK3, CDK7, CDK9, CHEK1, CSF1R, CSNK1D, CSNK1G2, DCAMKL1, DYRK1B, EGFR, EGFR(L858R), EPHA2, ERBB2, ERBB4, ERK1, FAK, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, GSK3B, IGF1R, IKK- α , IKK- β , INSR, JAK2 (dominioJH1-catalítico), JAK3 (dominioJH1-catalítico), JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D,T670I), LKB1, LRRK2, LRRK2 (G2019S), MAP3K4, MAPKAPK2, MARK3, MEK1, MEK2, MET, MKNK1, MKNK2, MLK1, MTOR, p38-alfa, p38-beta, PAK1, PAK2, PAK4, PCTK1, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PIM2, PIM3, PKAC-alfa, PLK1, PLK3, PLK4, PRKCE, PYK2, RAF1, RET, RIOK2, ROCK2, RSK2, SNARK, SRC, SRPK3, SYK, TAK1, TGFBR1, TIE2, TRKA, TSSK1B, TYK2(JH1dominio-catalítico), ULK2, VEGFR2, YANK3 y ZAP70.

RESULTADOS

La actividad de inhibición del compuesto 6 se presentó como un porcentaje del control donde números inferiores indican actividades más potentes. La tabla 8 resumen 29 cinasas diferentes cuya actividad se inhibió significativamente por la presencia del compuesto 6. Convencionalmente, un porcentaje del control de menos de 35 se considera inhibición significativa de la actividad cinasa ya que el valor numérico 35 se usa frecuentemente como umbral.⁸

Tabla 8.

Perfil de inhibición de cinasa del porcentaje de control inferior a 35			
Cinasa	% de inhibición	Cinasa	% de inhibición
ALK	29	LRRK2	2,2
AURKA	31	LRRK2(G2019S)	2,2
AXL	11	MLK1	2,8
BMPR2	0	PAK4	21
CSF1R	5,2	PDGFRB	19
FAK	34	PLK4	13
FLT3	28	PYK2	32
JAK2	3	RET	16
JAK3	4,4	RSK2	18
JNK1	4,8	SNARK	3,6
JNK2	25	SRPK3	2,6
JNK3	7	SYK	8,4
KIT	11	TAK1	1
KIT(D816V)	9,3	TYK2	16
LKB1	18		

8. Inhibición del crecimiento de líneas celulares cancerosas

- 5 Los compuestos de la invención mostraron una potente inhibición de diversas líneas celulares cancerosas. Se usaron 60 líneas celulares de The National Institute of Health (NIH) (U.S. Department of Health & Human Services) para ensayar los compuestos. Las líneas celulares cancerosas ensayadas incluyen, por ejemplo, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3, 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, PC-3, DU-145, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D y MDA-MB-468.

RESULTADOS

- 15 El compuesto 6 se ensayó para su potencia en la inhibición del crecimiento (CI50) y citotoxicidad (CL50) hacia las 60 líneas celulares NIH enumeradas. El compuesto 6 mostró potencia en el intervalo de concentración de nM a μ M. Como se muestra en la tabla 9, el compuesto 6 reprimió la proliferación de líneas celulares asociadas con leucemia, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Tabla 9. Viabilidad celular e inhibición por el compuesto 6 (concentración molar)

Tipo de cáncer	Línea celular	GI50	CI50	CL50	TGI
Leucemia	CCRF-CEM	2,09E-06	4,07E-06	0,0001	0,0001
Leucemia	HL-60(TB)	8,71E-07	1,86E-06	0,0001	5,01E-06
Leucemia	K-562	3,16E-06	3,98E-06	0,0001	0,0001
Leucemia	MOLT-4	2,24E-06	3,63E-06	0,0001	7,76E-06
Leucemia	RPMI-8226	2,95E-06	5,5E-06	0,0001	9,12E-05
Leucemia	SR	7,08E-07	2,51E-06	0,0001	2,69E-05
NSCLC	A549/ATCC	3,80E-06	6,31E-06	0,0001	0,0001
NSCLC	EKVX	2,88E-06	7,59E-06	0,0001	1,2E-05
NSCLC	HOP-62	4,37E-06	8,91E-06	7,94E-05	1,86E-05
NSCLC	HOP-92	1,00E-04	0,0001	0,0001	0,0001
NSCLC	NCI-H226	3,24E-06	8,32E-06	0,0001	1,78E-05
NSCLC	NCI-H23	3,24E-06	6,92E-06	5,01E-05	1,38E-05
NSCLC	NCI-H322M	2,29E-06	2,14E-05	0,0001	2,88E-05
NSCLC	NCI-H460	1,62E-06	2,4E-06	6,46E-05	1,51E-05
NSCLC	NCI-H522	2,34E-06	7,59E-06	3,47E-05	0,0001
Cáncer de colon	COLO205	3,09E-06	5,25E-06	4,57E-05	1,45E-05
Cáncer de colon	HCC-2998	1,12E-05	2,51E-05	0,0001	3,8E-05
Cáncer de colon	HCT-116	8,71E-07	1,32E-06	7,59E-05	1,23E-05

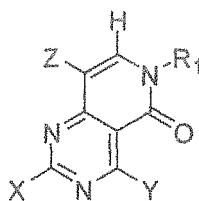
Tipo de cáncer	Línea celular	GI50	CI50	CL50	TGI
Cáncer de colon	HCT-15	5,37E-07	7,59E-07	0,0001	3,16E-05
Cáncer de colon	HT29	3,89E-06	7,08E-06	0,0001	9,55E-05
Cáncer de colon	KM12	1,45E-06	2,69E-06	2,4E-05	5,37E-06
Cáncer de colon	SW-620	1,91E-06	2,82E-06	7,41E-05	1,29E-05
Cáncer del SNC	SF-268	3,09E-06	1,29E-05	0,0001	3,55E-05
Cáncer del SNC	SF-295	2,95E-06	6,76E-06	5,62E-05	7,76E-06
Cáncer del SNC	SF-539	5,25E-06	1,35E-05	0,0001	3,89E-05
Cáncer del SNC	SNB-19	1,82E-05	6,46E-05	0,0001	0,0001
Cáncer del SNC	SNB-75	5,75E-06	7,76E-05	0,0001	8,13E-05
Cáncer del SNC	U251	6,17E-06	1,17E-05	0,0001	0,0001
Melanoma	LOX IMVI	1,41E-06	2,63E-06	9,12E-05	1,66E-05
Melanoma	MALME-3M	2,63E-06	9,77E-06	3,24E-05	7,94E-06
Melanoma	M14	1,55E-06	3,31E-06	3,24E-05	8,32E-06
Melanoma	MDA-MB-435	1,29E-06	2,57E-06	9,77E-06	3,55E-06
Melanoma	SK-MEL-28	4,68E-06	1,1E-05	5,01E-05	1,74E-05
Melanoma	SK-MEL-5	1,23E-06	2,14E-06	5,13E-06	2,51E-06
Melanoma	UACC-257	4,27E-06	8,71E-06	4,57E-05	1,29E-05
Melanoma	UACC-62	1,82E-06	3,98E-06	2,75E-05	6,92E-06
Cáncer de ovario	OVCAR-3	1,35E-06	3,63E-06	4,68E-05	3,98E-06
Cáncer de ovario	OVCAR-4	1,74E-06	9,12E-06	0,0001	3,63E-05
Cáncer de ovario	OVCAR-5	2,82E-05	7,41E-05	0,0001	9,33E-05
Cáncer de ovario	OVCAR-8	3,31E-06	5,01E-06	0,0001	4,07E-05
Cáncer de ovario	NCI/ADR-RES	2,34E-06	4,37E-06	0,0001	7,41E-06
Cáncer de ovario	SK-OV-3	4,90E-07	2E-05	0,0001	0,0001
Cáncer renal	786-0	2,04E-06	8,13E-06	0,0001	0,0001
Cáncer renal	A498	2,51E-06	0,0001	0,0001	0,0001
Cáncer renal	ACHN	7,08E-07	2,24E-06	0,0001	8,51E-05
Cáncer renal	CAKI-1	2,82E-07	1,29E-06	0,0001	6,31E-06
Cáncer renal	RXF 393	1,45E-06	2,14E-05	0,0001	2,34E-05
Cáncer renal	SN12C	4,07E-06	1,29E-05	0,0001	0,0001
Cáncer renal	TK-10	6,03E-06	3,63E-05	0,0001	4,47E-05
Cáncer renal	UO-31	7,76E-07	1,62E-05	0,0001	2,29E-05
Cáncer de próstata	PC-3	2,29E-06	4,68E-06	9,33E-05	1,29E-05
Cáncer de próstata	DU-145	1,55E-06	6,03E-06	0,0001	1,95E-05
Cáncer de mama	MCF7	2,82E-06	4,07E-06	0,0001	1,26E-05
Cáncer de mama	MDA-MB-231/ATCC	1,23E-05	0,0001	0,0001	0,0001
Cáncer de mama	HS 578T	1,95E-06	4,37E-05	0,0001	1,41E-05
Cáncer de mama	BT-549	1,58E-06	4,57E-06	1,41E-05	4,37E-06
Cáncer de mama	T-47D	3,09E-06	8,51E-06	0,0001	2,63E-05
Cáncer de mama	MDA-MB-468	1,78E-06	4,68E-06	0,0001	7,08E-06

*NSCLC: Cáncer broncopulmonar no microcítico, GI, inhibición del crecimiento; CL, concentración letal; TGI, inhibición total del crecimiento.

Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito particularmente respecto a las realizaciones de ejemplos de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin desviarse del alcance de la invención englobada en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que: R^1 es H,
 X es NR^2R^3 o NR^4R^5
 Y es NHR^6 y

Z se selecciona entre H, halógeno o alquilo C_1-C_3 ; en la que:

R^2 y R^3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene ningún heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están enlazados R^2 y R^3 , en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-2 R^7 y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 0-4 R^8 , en el que R^7 es hidroxilo, heterocicloalquilo o NR^9R^9 y R^8 es hidroxialquilo (C_1-C_6), arilo, $COOR^9$, $(CH_2)_nNR^9R^9$, o $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, en el que cada n es independientemente 1, 2 o 3 y el arilo está opcionalmente sustituido con halo; o
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

cada R_9 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , alquínilo C_3-C_6 , alquil C_2-C_6 -ciano, alquil C_2-C_6 -sulfona, cicloalquil C_3-C_6 -sulfona, sulfonamida C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo, arilalquilo (C_1-C_6) o heteroarilo, en los que el alquilo, alquínilo, alquilciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^{25} ;

R^{10} es $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, o $S(O)_nR^9$, en el que n es 1 o 2;

R^4 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 o hidroxialquilo (C_1-C_6);

R^5 es arilalquilo (C_1-C_3), en el que el grupo arilo está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-3 R^{11} , en el que R^{11} se selecciona independientemente entre OR^9 , NR^9R^9 , NR^9COR^9 , o $NR^9S(O)_nR^9$, en el que n es 1 o 2;

R^6 es arilo, y en el que el arilo está sustituido en uno o más átomos de carbono con CF_3 ,

en el que el arilo de R^6 se selecciona independientemente entre:

- i) un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros;
- ii) un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona; o
- iii) un grupo arilo bicíclico insaturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos que son independientemente nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona;

R^{15} y R^{16} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ;
- ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R^{25} ;
- iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} ; o
- iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^{13} o R^{14} ;

cada R²⁵ se selecciona independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo (C₁-C₆), arilo, halo, OCF₃, OR¹³, o NR¹⁵R¹⁶; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cuando NR²R³ es un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tienen ningún heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están enlazados R² y R³, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con 1-2 R⁷ y opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con 0-4 R⁸, en el que R⁷ es hidroxilo, heterocicloalquilo o NR⁹R⁹ y R⁸ es hidroxialquilo (C₁-C₆), COOR⁹, (CH₂)_nNR⁹R⁹, o (CH₂)_nNR⁹R¹⁰, en el que cada n es independientemente 1, 2 o 3.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁵ y R¹⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman:

- i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵;
- ii) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros está opcionalmente sustituido con R²⁵;
- iii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que el grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴; o
- iv) un grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona, sulfóxido, en el que el grupo bicíclico saturado o parcialmente saturado de 8-12 miembros que tiene 1-3 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R¹³ o R¹⁴.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es el grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros o el grupo arilo bicíclico de 9-10 miembros y en el que el grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros es fenilo y el grupo arilo bicíclico de 9-10 miembros es naftilo, quinolinilo, indazoilo, indolilo o dihidrobenzodioxinilo.

5. Un compuesto seleccionado entre:

- 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;
 clorhidrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;
 clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro metil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluoro-methyl)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 N-2-((5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanosulfonamida;
 (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-(trifluoro metil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 N-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)ciclopropanosulfonamida;
 clorhidrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(4-oxopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(bencil(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 N-2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanosulfonamida;
 2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (R)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (S)-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (R)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (S)-2-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il amino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 2-(2-aminobencilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 clorhidrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 (R)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidroxi piperidin-4-carboxilato de metilo;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona;
 8-bromo-2-(4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona;
 clorhidrato de (*R*)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona;
 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-yodo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas,
 que comprende poner en contacto las células cancerosas con dicho compuesto de la reivindicación 1, o una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, o una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita, o una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto que lo necesita.

7. El compuesto de la reivindicación 6, para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, en el que dicho cáncer es leucemia, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama.

8. El compuesto de la reivindicación 7, para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona,

9. El compuesto de la reivindicación 6, para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, o para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto que lo necesita, en el que dicha enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, o para el uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el tratamiento de una enfermedad o afección proliferativa celular, tal como el cáncer.

10. El compuesto de la reivindicación 6, para el uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer, en el que dicho compuesto se selecciona de:

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona, o
 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona, o

el compuesto de la reivindicación 7, para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho compuesto se selecciona de:

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona.