

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 148**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2015 PCT/GB2015/050590**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2015 E 15707759 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3110816**

54 Título: **Derivados de N2-fenil-pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina y su uso como inhibidores de MPS1**

30 Prioridad:

**28.02.2014 GB 201403536**

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

**29.01.2020**

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD  
(100.0%)**

**Angel Building 407 St John Street  
London, EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**WOODWARD, HANNAH;  
INNOCENTI, PAOLO;  
NAUD, SEBASTIEN;  
BLAGG, JULIAN y  
HOELDER, SWEN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 739 148 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N2-fenil-pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina y su uso como inhibidores de MPS1

## 5 Introducción

La presente invención se relaciona con compuestos que inhiben la función de punto de control del huso de las cinasas de huso monopolar 1 (Mps1 - también conocidas como TTK), ya sea directa o indirectamente a través de la interacción con la propia cinasa Mps1. En particular, la presente invención se relaciona con los compuestos para usar como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas, tal como el cáncer. La presente invención se relaciona, además, con los procesos para la preparación de estos compuestos, y con las composiciones farmacéuticas que las comprenden.

## 15 Antecedentes de la invención

El cáncer es provocado por la proliferación celular incontrolada y no regulada. Precisamente lo que provoca que una célula se vuelva maligna y prolifere de una manera incontrolada y no regulada ha sido el foco de una investigación intensa durante las recientes décadas. Esta investigación ha llevado a dirigirse a los mecanismos de vigilancia, como los responsables de regular el ciclo celular, con agentes anticancerígenos. Por ejemplo, la solicitud de patente publicada WO 2009/103966 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) se relaciona con la inhibición de la función cinasa de la cinasa de punto de control 1 (CHK1), con compuestos de bicililaril-aril-amina, en el tratamiento del cáncer.

El papel principal del ciclo celular es permitir la replicación del ADN sin errores, la segregación cromosómica y la citocinesis. Los mecanismos de vigilancia, las llamadas vías de punto de control, controlan el paso a través de la mitosis en varias etapas. Uno de los mejores caracterizados es el punto de control del ensamblaje del huso que evita el inicio de la anafase hasta que se logre la adecuada tensión y unión a través de los cinetocoros (HARDWICK KG, 1998, "The spindle checkpoint", Trends Genet 14, 1-4). La mayoría de las proteínas implicadas en el punto de control ejercen sus funciones a través de interacciones por unión a proteínas con la participación de solo un pequeño número de cinasas (MUSACCHIO A y otros, 2007, "The spindle-assembly checkpoint in space and time", Nature Reviews, Molecular and Cell Biology, 8, 379-393). Un complejo del punto de control mitótico (MCC) que contiene tres proteínas de punto de control (Mad2, BubR1/Mad3, Bub3) y el co-factor APC/C, CDC20, concentra a los cinetocoros y actúa como un efector de punto de control del huso. Otras proteínas núcleo requeridas para amplificar la señal de punto de control incluyen Mad1 y las cinasas Bub1, Mps1 (también conocidas como TTK) y Aurora-B (MUSACCHIO, mencionadas anteriormente).

Uno de los primeros componentes de la señal del punto de control del ensamblaje del huso, identificado por un tamizaje genético en la levadura en gemación, fue denominado Mps1 (huso monopolar 1) para los husos monopolares producidos por las células mutantes Mps1 (WEISS E, 1996, "The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint", J Cell Biol 132, 111-123), sin embargo, todavía sigue siendo uno de los componentes de punto de control menos estudiado en eucariotas superiores. Posteriormente, se demostró que el gen de Mps1 codifica una cinasa de especificidad dual esencial (LAUZE y otros, 1995, "Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase", EMBO J 14, 1655-1663 y además POCH y otros, 1994, "RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases", Mol Gen Genet 243, 641-653) conservado desde levaduras a seres humanos (MILLS y otros, 1992, "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation", J Biol Chem 267, 16000-16006). La actividad de Mps1 tiene valores máximos en la transición G<sub>2</sub>/M y se potencia tras la activación del punto de control del huso con nocodazol (STUCKE y otros, 2002, "Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication", EMBO J 21, 1723-1732 y además LIU y otros, 2003, "Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", Mol Biol Cell 14, 1638-1651). Se ha identificado la autofosforilación de Mps1 en Thr676 en el lazo de activación y es esencial para la función de Mps1 (MATTISON y otros, 2007, "Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity", J Biol Chem 282, 30553-30561).

Dada la importancia de Mps1 en la activación del punto de control del huso, el desarrollo de inhibidores de Mps1 sería una ventaja, no solamente como una herramienta para investigar más sus funciones relacionadas con el ciclo celular, sino también como una forma del tratamiento anticáncer. Los inhibidores de primera generación de Mps1 han sido descritos. La cincreasina, provocó una segregación incorrecta de los cromosomas y muerte en células de levadura (DORER y otros, 2005, "A small-molecule inhibitor of Mps1 blocks the spindle-checkpoint response to a lack of tension on mitotic chromosomes", Curr Biol 15, 1070-1076) y SP600125, un inhibidor de JNK (quinasa amino-terminal de c-Jun), también perturba la función del punto de control del huso de una manera independiente de JNK por medio de la inhibición de Mps1 (SCHMIDT y otros, 2005, "Ablation of the spindle assembly checkpoint by a compound targeting Mps1", EMBO Rep 6, 866-872). Recientemente, se identificaron tres inhibidores de molécula pequeña de Mps1 (KWIATOWSKI y otros, 2010, "Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function", Nat Chem Biol 6, 359-368; HEWITT y otros, 2010, "Sustained Mps1 activity is required in mitosis to recruit O-Mad2 to the Mad1-C-Mad2 core complex", J Cell Biol 190, 25-34; y SANTAGUIDA y otros, 2010, "Dissecting the role of MPS1 in chromosome biorientation and the spindle checkpoint through the small molecule inhibitor reversine", J Cell Biol 190, 73-87). La inhibición química de Mps1 indujo la salida mitótica prematura, la aneuploidia grave y la muerte de líneas celulares de cáncer humano (KWIATOWSKI,

arriba). Los inhibidores de Mps1 AZ3146 y reversina, deterioraron severamente el reclutamiento de Mad1, Mad2 y CENP-E a los cinetocoros (HEWITT, y SANTAGUIDA, arriba).

5 La desregulación del punto de control mitótico se reconoce como una característica del proceso de transformación maligna. La disfunción del punto de control mitótico en los tumores proporciona una oportunidad para desarrollar una estrategia terapéutica utilizando moléculas pequeñas. Esto se basa en la propuesta de que la alteración farmacológica de un punto de control mitótico ya comprometido puede sensibilizar selectivamente a los tumores. Esta observación ha llevado a la hipótesis de que la inhibición de Mps1 puede ser de beneficio terapéutico.

10 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son potentes inhibidores de Mps1.

15 Otro objetivo es proporcionar compuestos que posean una o más propiedades farmacéuticas ventajosas, tales como, por ejemplo, potencia celular y/o *in vivo* ventajosa, buena solubilidad y/o una o más propiedades DMPK ventajosas (por ejemplo, un perfil de estabilidad metabólica favorable, favorable inhibición de Cyp, un perfil de hERG favorable, un perfil de eliminación favorable, un volumen de distribución favorable, etcétera).

#### Resumen de la invención

20 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, como se define en la presente.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en la terapia.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es un cáncer en humanos.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica como se define en la presente, para usar en la producción de un efecto inhibidor de la quinasa Mps1.

La presente invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.

50 Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son también características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

#### Descripción detallada de la invención

##### 50 Definiciones

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo.

55 Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o atrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o manifiesta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, *es decir*, detener, reducir o atrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de ésta (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de ésta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, *es decir*, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

65 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad

terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

En esta descripción, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

El término "grupo (m-nC)" o "(m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

El término "alquileno" se usa en la presente para referirse a los grupos enlazadores de alquileno tanto de cadena recta como ramificada. Por ejemplo, las referencias a grupos (1-4C)alquileno incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) y butileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), así como grupos ramificados tales como, por ejemplo, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-.

El término "(3-8C)cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y biciclo[2.2.1]heptilo.

El término "(1-8C)heteroalquilo" se refiere a una cadena de alquilo que comprende 1-8 átomos de carbono que adicionalmente comprende uno, dos o tres heteroátomos presentes dentro de la cadena de alquilo que se seleccionan del grupo que consiste en N, O o S.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "fluoroalquilo" se usa en la presente para referirse a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o grupos perfluoroalquilo tales como -CF<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "fluoroalcoxi" se usa en la presente para referirse a un grupo alcoxi en el cual uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalcoxi incluyen grupos -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o perfluoroalcoxi tales como -OCF<sub>3</sub> o -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema(s) anular heterocíclico fusionado, puenteado, espiro bicíclico o monocíclico parcialmente saturado o no aromático saturado. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxirano, oxetano, tetrahydrofuranilo, dioxano, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahydrotriazino, tetrahydropirazolilo, y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahydrotieno, dihidro-1,3-ditio, tetrahydro-2*H*-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatilo, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydro-oxatiazolilo, hexahydrotriazino, tetrahydro-oxazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahydropirimidino, dioxolilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobencimidazolilo, y octahydrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidados que contienen grupos SO o SO<sub>2</sub>. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona del tetrahydrotieno y tiomorfolino tales como tetrahydrotieno 1,1-dióxido y tiomorfolino 1,1-dióxido. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que tiene 1 o 2 sustituyentes oxo (= O) o tioxo (= S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-tioxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-tioxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Grupos heterociclilo particulares son heterociclos de 3 a 7 miembros monocíclicos saturados que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahydrotieno, tetrahydrotieno 1,1-dióxido, tiomorfolino, tiomorfolino 1,1-dióxido, piperidino, homopiperidino, piperazino o homopiperazino. Como apreciaría un experto en la técnica, cualquier heterociclo puede enlazarse a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en la presente a piperidino o morfolino se refiere a un anillo piperidino-1-ilo o morfolino-4-ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo.

Por "sistemas anulares puenteados" se entiende los sistemas anulares en los que dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas anulares heterociclos puenteados incluyen, aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

Por "sistemas anulares espiro bicíclicos" se entiende que los dos sistemas anulares comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está enlazado a un anillo heterocíclico o carbocíclico adicional a través de un solo átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas anulares espiro incluyen 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptanos, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanos, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.

"Heterocicli(m-nC)alquilo" significa un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente descripción.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre los sistemas anulares parcialmente bicíclicos o policíclicos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más del otro anillo (s) es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitarse a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- a) un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- n) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- o) un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolopiridina, y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

5

"Heteroaril(m-nC)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

10

El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una modalidad particular, un arilo es fenilo.

15

El término "aril(m-nC)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileo, ambos definidos en la presente descripción. Ejemplos de grupos aril-(m-nC)alquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

20

Esta descripción también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterocicliil(m-nC)alquilo comprende (m-nC)alquilo sustituido por heterocicliilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidas y aquellas que no son sustituidas.

25

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

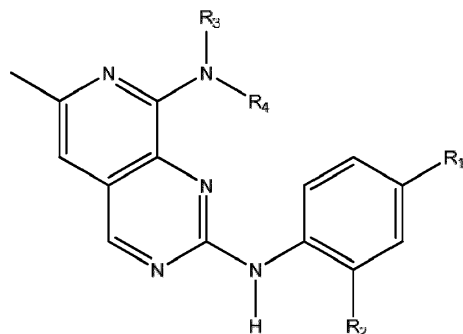
30

La frase "compuesto de la invención" significa los compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genéricamente como específicamente.

#### Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I mostrado más adelante:

35



40

45

50

en donde:

R<sub>1</sub> se selecciona de:

55

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OR<sub>a</sub>, C(O)R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>a</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)OR<sub>a</sub>, C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)C(O)R<sub>a</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>a</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, o N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>,

60

en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterocicliilo de 4-7 miembros, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, OR<sub>c</sub>, C(O)R<sub>c</sub>, C(O)OR<sub>c</sub>, OC(O)R<sub>c</sub>, N(R<sub>d</sub>)OR<sub>c</sub>, C(O)N(R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>, N(R<sub>d</sub>)C(O)R<sub>c</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>c</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>, o N(R<sub>d</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

65

en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,

$NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ ,  
 o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo,  
 y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o  
 5 más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-  
 4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_mR_n$ ,  $OR_m$ ,  $C(O)R_m$ ,  $C(O)OR_m$ ,  $OC(O)R_m$ ,  $N(R_n)OR_m$ ,  $C(O)N(R_n)R_m$ ,  
 $N(R_n)C(O)R_m$ ,  $S(O)_qR_m$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_n)R_m$ , o  $N(R_n)SO_2R_m$ , en donde  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan cada uno  
 independientemente de H o (1-4C)alquilo; o  
 (ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ;  
 en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo que se sustituye opcionalmente con  
 10 halo o (1-2C)alcoxi;  
 o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5  
 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  
 $NR_gR_h$ ,  $OR_g$ ,  $C(O)R_g$ ,  $C(O)OR_g$ ,  $OC(O)R_g$ ,  $N(R_h)OR_g$ ,  $C(O)N(R_h)R_g$ ,  $N(R_h)C(O)R_g$ ,  $S(O)_pR_h$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  
 15  $SO_2N(R_h)R_g$ , o  $N(R_h)SO_2R_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

$R_2$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-3C)alcoxi o (1-3C)fluoroalcoxi;

y  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5,  
 20 6 o 7 miembros, unido a nitrógeno,

en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente a otro anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros,  
 un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo para formar un sistema heterocíclico bicíclico, o  
 unido a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para  
 25 formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;  
 y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye  
 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo,  
 trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $C(O)OR_i$ ,  $OC(O)R_i$ ,  $N(R_j)OR_i$ ,  $C(O)N(R_j)R_i$ ,  
 $N(R_j)C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_j)R_i$ , o  $N(R_j)SO_2R_i$ , en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno  
 30 independientemente de H o (1-4C)alquilo;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este; con la condición de que dicho compuesto no sea  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.

35 Compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula I, o solvatos o sales  
 farmacéuticamente aceptables de estos, en donde, a menos que se indique de cualquier otra manera, cada uno de  $R_1$ ,  
 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  o  $R_{a-o}$  tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en la presente o en cualquiera de los párrafos  
 (1) al (58) más adelante en la presente descripción:-

40 (1)  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  
 45  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  
 $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,  
 en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo  
 presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  
 halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  
 $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  
 50  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o  
 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en  
 donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  
 $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ ,  
 o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo,  
 55 y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o  
 más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-  
 2C)alquilo,  $NR_mR_n$ ,  $OR_m$ ,  $C(O)R_m$ ,  $C(O)OR_m$ ,  $OC(O)R_m$ ,  $N(R_n)OR_m$ ,  $C(O)N(R_n)R_m$ ,  $N(R_n)C(O)R_m$ ,  $S(O)_qR_m$  (donde  $q$  es 0,  
 1 o 2),  $SO_2N(R_n)R_m$ , o  $N(R_n)SO_2R_m$ , en donde  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;  
 60 (ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ;  
 en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo que se sustituye opcionalmente con  
 halo o (1-2C)alcoxi;  
 o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5  
 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados  
 65 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,

$NR_gR_h$ ,  $OR_g$ ,  $C(O)R_g$ ,  $C(O)OR_g$ ,  $OC(O)R_g$ ,  $N(R_h)OR_g$ ,  $C(O)N(R_h)R_g$ ,  $N(R_h)C(O)R_g$ ,  $S(O)_pR_h$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_h)R_g$ , o  $N(R_h)SO_2R_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(2)  $R_1$  se selecciona de:

5

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

10 en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ , o  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2), en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

o

15 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ , o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

20 (ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ; en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo que se sustituye opcionalmente con halo o (1-2C)alcoxi;

o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ ,  $OR_g$ ,  $C(O)R_g$ ,  $C(O)OR_g$ ,  $OC(O)R_g$ ,  $N(R_h)OR_g$ ,  $C(O)N(R_h)R_g$ ,  $N(R_h)C(O)R_g$ ,  $S(O)_pR_h$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_h)R_g$ , o  $N(R_h)SO_2R_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

25

(3)  $R_1$  se selecciona de:

30

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ , o  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2), en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alqui, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $OR_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

35

en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ , o  $S(O)_pR_k$  (donde p es 0, 1 o 2), en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

40

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ; en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ ,  $OR_g$ ,  $C(O)R_g$ , o  $S(O)_pR_h$  (donde p es 0, 1 o 2), en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

45

(4)  $R_1$  se selecciona de:

50

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ , u  $OR_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $OR_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

55

en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $NR_kR_l$ , u  $OR_k$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

60

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ; en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ , u  $OR_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

65



(5) R<sub>1</sub> se selecciona de:

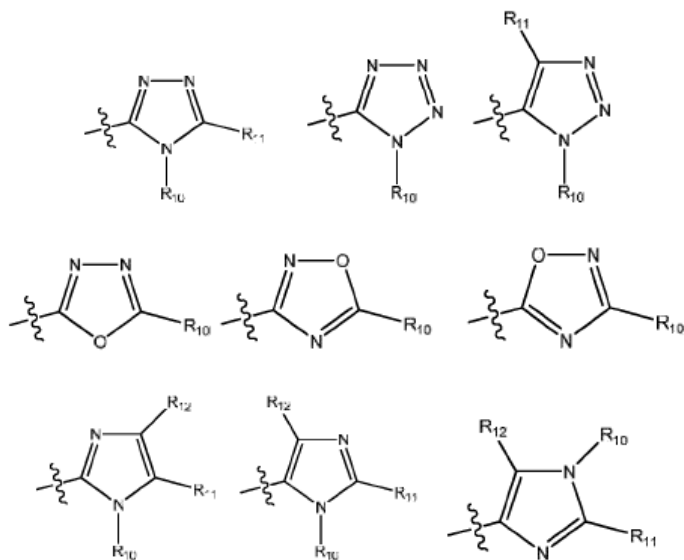
- (i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno, dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, u OR<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OR<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, NR<sub>k</sub>R<sub>l</sub>, u OR<sub>k</sub>, en donde R<sub>k</sub> y R<sub>l</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;
- (ii) un grupo -C(O)N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>-; en donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo, NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, u OR<sub>g</sub>, en donde R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(6) R<sub>1</sub> se selecciona de:

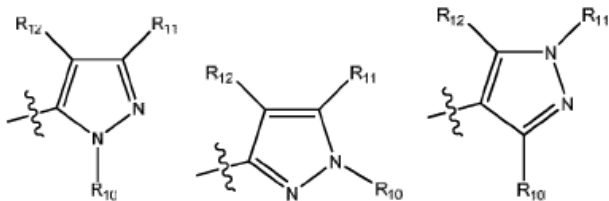
- (i) un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, u OR<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OR<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o en donde el heteroarilo de 5 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, NR<sub>k</sub>R<sub>l</sub>, u OR<sub>k</sub>, en donde R<sub>k</sub> y R<sub>l</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;
- (ii) un grupo -C(O)N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>-; en donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo, NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, u OR<sub>g</sub>, en donde R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(7) R<sub>1</sub> se selecciona de:

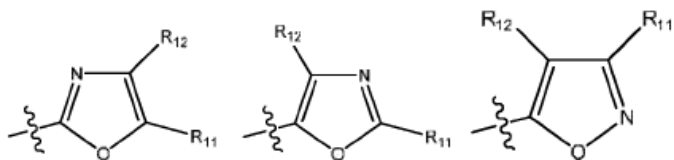
(i) un heteroarilo de la fórmula:



5

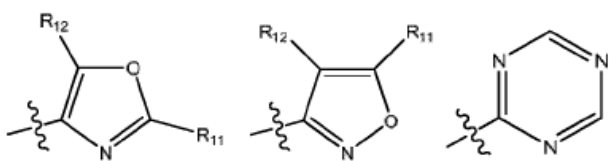


10

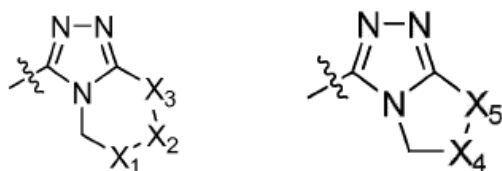


15

20

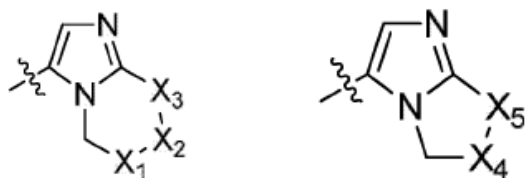


25



30

35



40

45

50

en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OR<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, OR<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; y uno de X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> es O o NR<sub>13</sub>, en donde R<sub>13</sub> es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí y (1-2C)alcoxi; y uno de X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> es O o NR<sub>14</sub>, en donde R<sub>14</sub> es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí y (1-2C)alcoxi; o

55

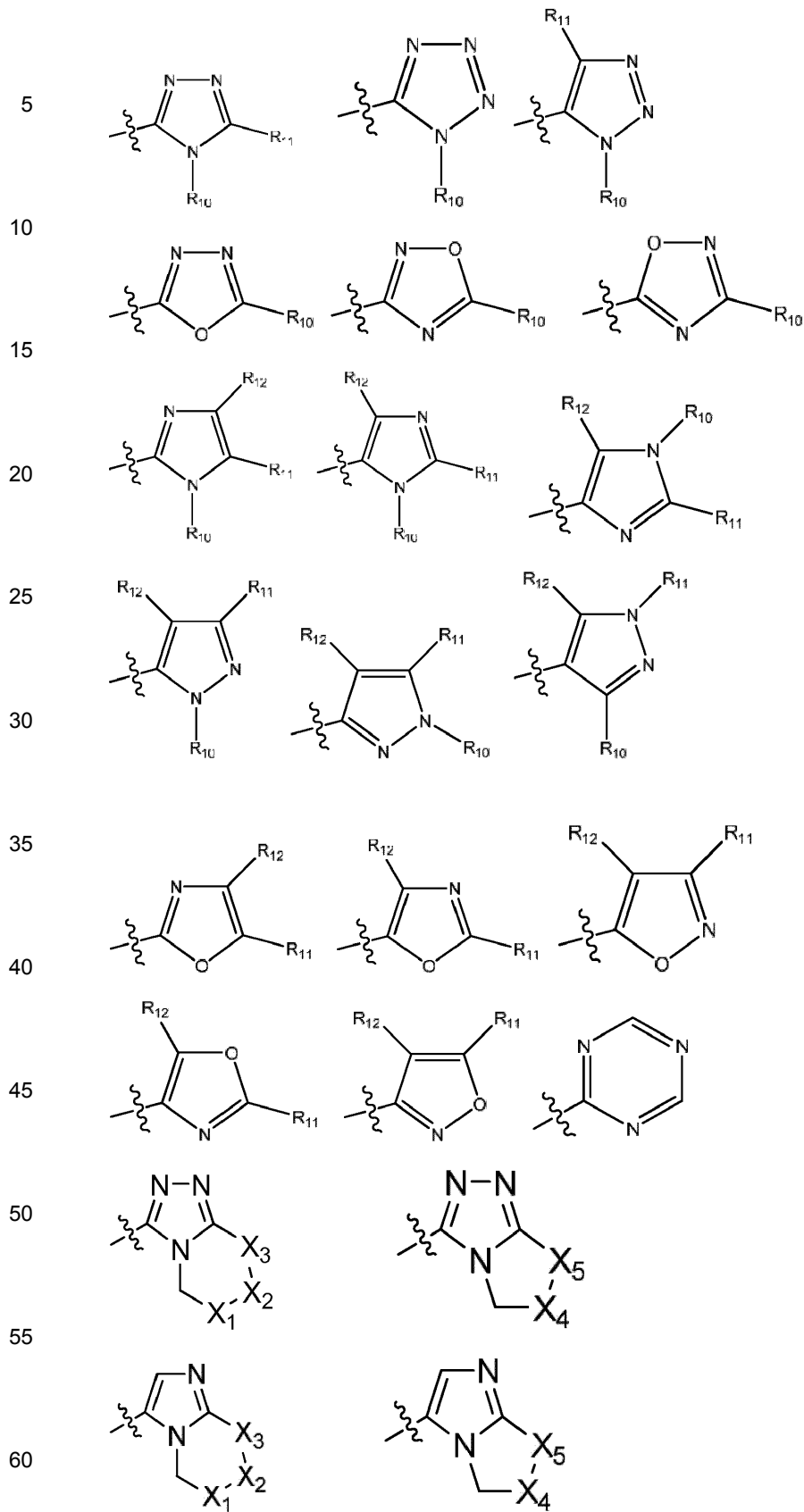
(ii) un grupo -C(O)N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>-; en donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo, NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, u OR<sub>g</sub>, en donde R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

60

(8) R<sub>1</sub> se selecciona de:

65

(i) un heteroarilo de la fórmula:



65 en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, ciano o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí y (1-2C)alcoxi;

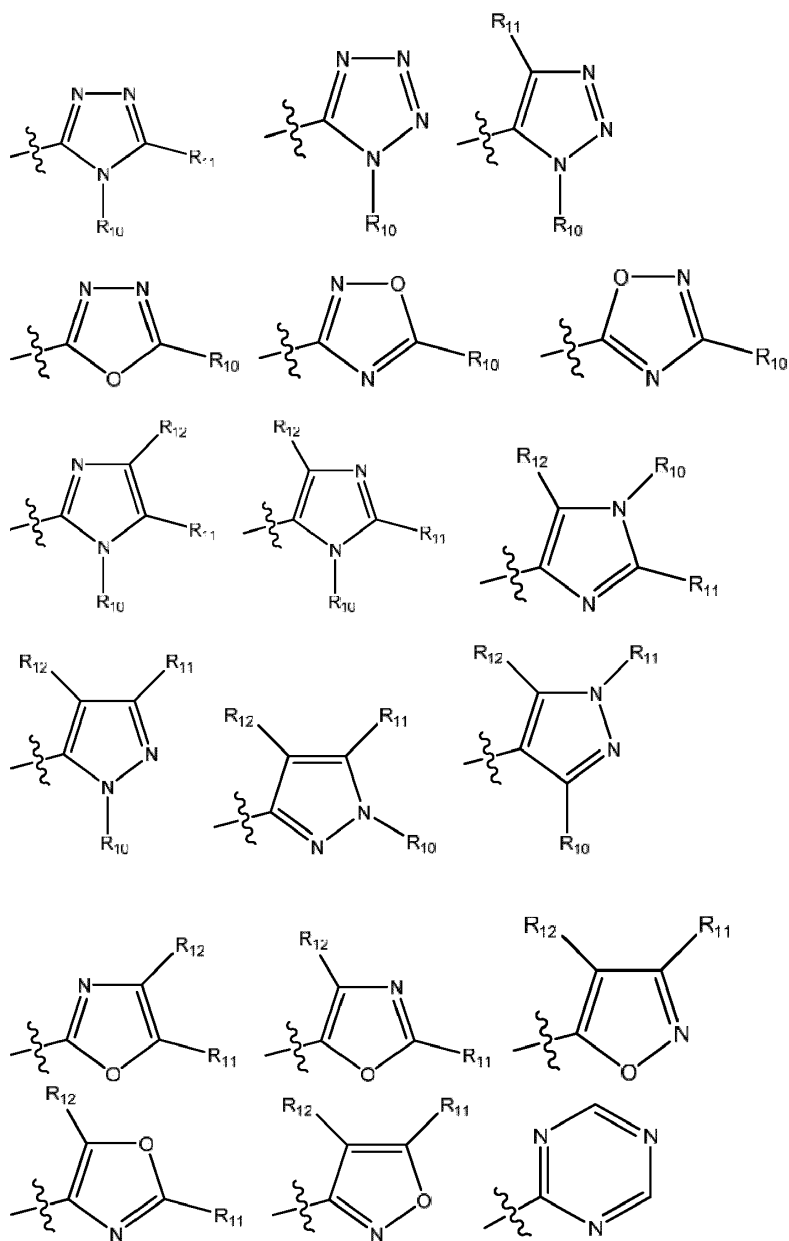
y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;  
 y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo; o

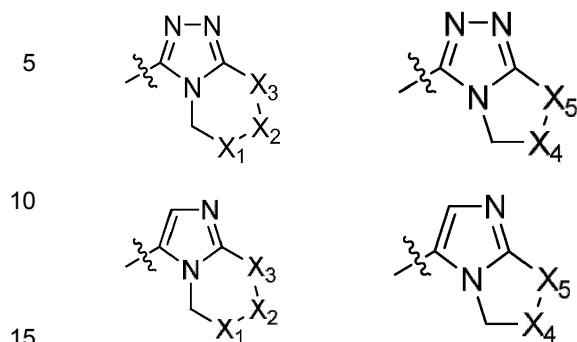
(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ;

en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ , u  $OR_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(9)  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de la fórmula:



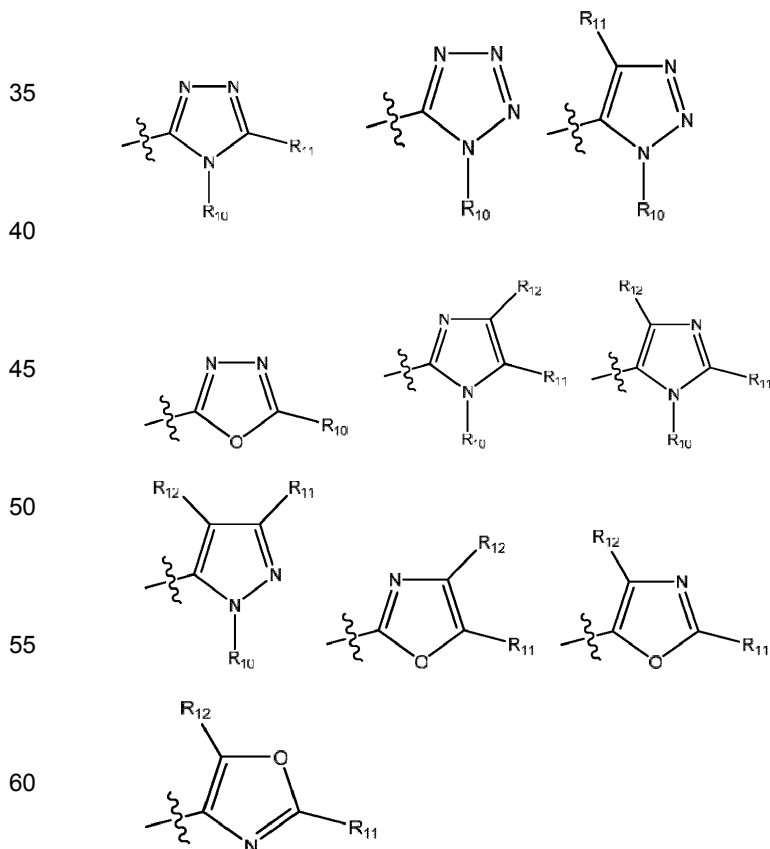


en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, ciano o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi; y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo; y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo; o

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ; en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ , u  $OR_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(10)  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:



65

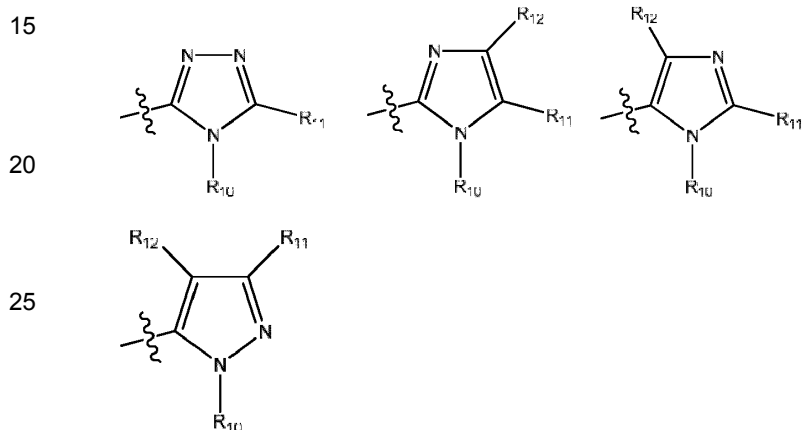
en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi; o

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ;

5 en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ , u  $OR_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

10 (11)  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:



en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi; o

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e-$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e-$ ;

35 en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;

(12)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

40 en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo, heterocíclico de 4-7 miembros,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

o en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente aun anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ , o  $N(R_k)SO_2R_l$ ; en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

55 y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_mR_n$ ,  $OR_m$ ,  $C(O)R_m$ ,  $C(O)OR_m$ ,  $OC(O)R_m$ ,  $N(R_n)OR_m$ ,  $C(O)N(R_n)R_m$ ,  $N(R_n)C(O)R_m$ ,  $S(O)_qR_m$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_n)R_m$ , o  $N(R_n)SO_2R_m$ , en donde  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(13)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano,  $\text{NR}_c\text{R}_d$ ,  $\text{OR}_c$ , o  $\text{S(O)}_q\text{R}_c$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), en donde  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

5 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente aun anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_k\text{R}_l$ ,  $\text{OR}_k$ ,  $\text{C(O)}\text{R}_k$ ,  $\text{C(O)}\text{OR}_k$ ,  $\text{OC(O)}\text{R}_k$ ,  $\text{N(R)}_l\text{OR}_k$ ,  $\text{C(O)}\text{N(R)}_l\text{R}_k$ ,  $\text{N(R)}_l\text{C(O)}\text{R}_k$ ,  $\text{S(O)}_p\text{R}_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $\text{SO}_2\text{N(R)}_k\text{R}_l$ , o  $\text{N(R)}_k\text{SO}_2\text{R}_l$ ; en donde  $\text{R}_k$  y  $\text{R}_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

10 (14)  $\text{R}_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{C(O)}\text{R}_a$ , o  $\text{S(O)}_p\text{R}_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2), en donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alqui, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $\text{OR}_c$ , en donde  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

15 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente aun anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_k\text{R}_l$ ,  $\text{OR}_k$ ,  $\text{C(O)}\text{R}_k$ , o  $\text{S(O)}_p\text{R}_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2), en donde  $\text{R}_k$  y  $\text{R}_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

20 (15)  $\text{R}_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ , u  $\text{OR}_a$ , en donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $\text{OR}_c$ , en donde  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

25 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_k\text{R}_l$ , u  $\text{OR}_k$ , en donde  $\text{R}_k$  y  $\text{R}_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

30 (16)  $\text{R}_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o 1 o 2 átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno, dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ , u  $\text{OR}_a$ , en donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $\text{OR}_c$ , en donde  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

35 en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_k\text{R}_l$ , u  $\text{OR}_k$ , en donde  $\text{R}_k$  y  $\text{R}_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

40 (17)  $\text{R}_1$  es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_a\text{R}_b$ , u  $\text{OR}_a$ , en donde  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  $\text{OR}_c$ , en donde  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; o

45 en donde el heteroarilo de 5 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, (1-2C)alquilo,  $\text{NR}_k\text{R}_l$ , u  $\text{OR}_k$ , en donde  $\text{R}_k$  y  $\text{R}_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

50 (18)  $\text{R}_1$  es un heteroarilo de la fórmula:

55

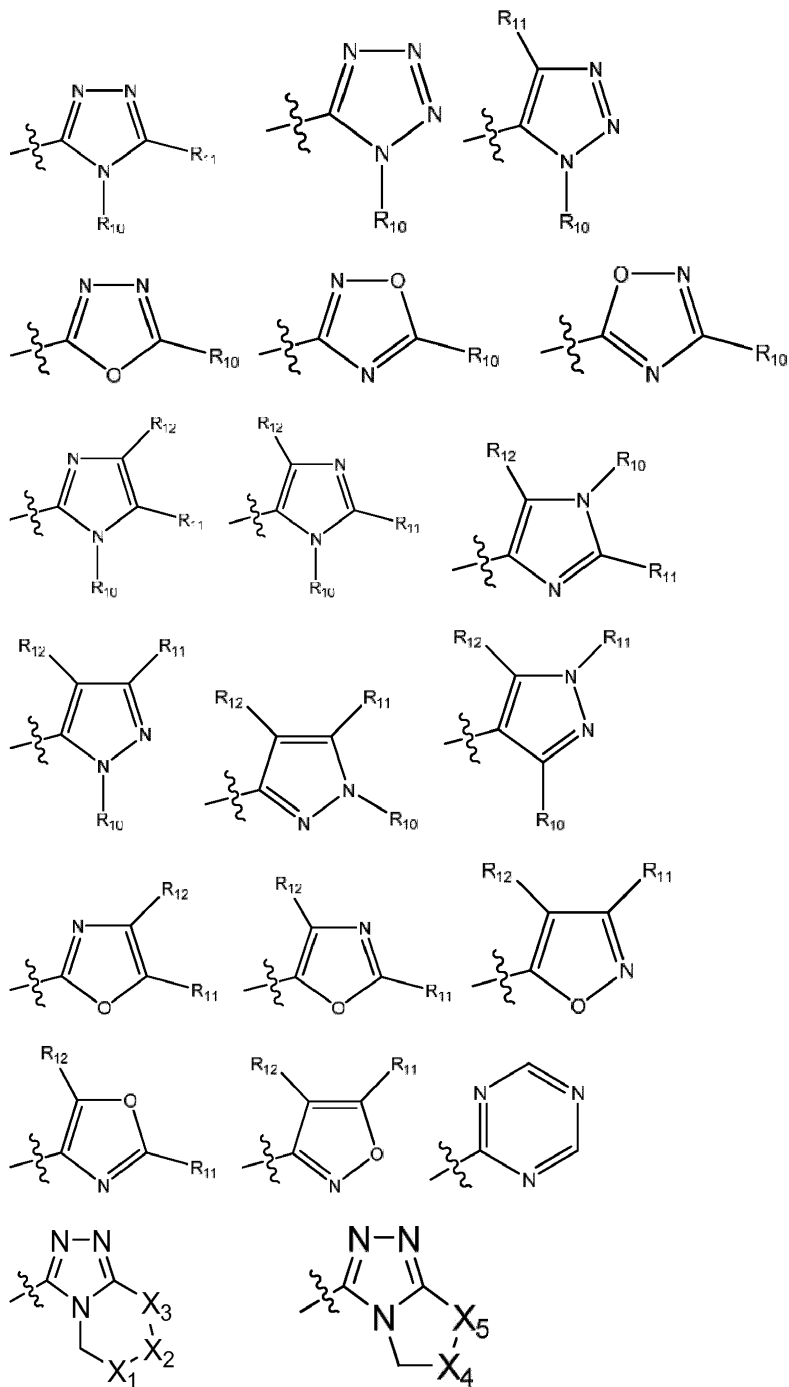
60



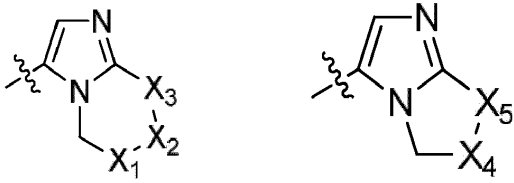


en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí y (1-2C)alcoxi;

(19)  $R_1$  es un heteroarilo de la fórmula:



5



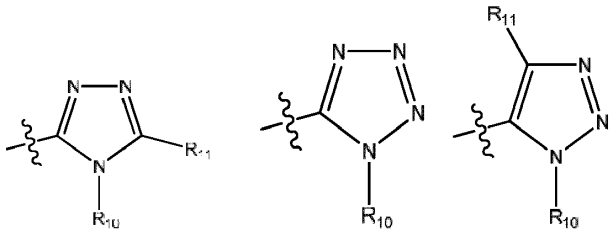
10

en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno ciano o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi; y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo; y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;

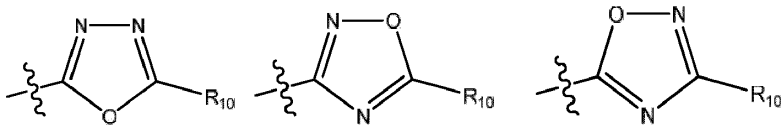
15

(20)  $R_1$  es un heteroarilo de la fórmula:

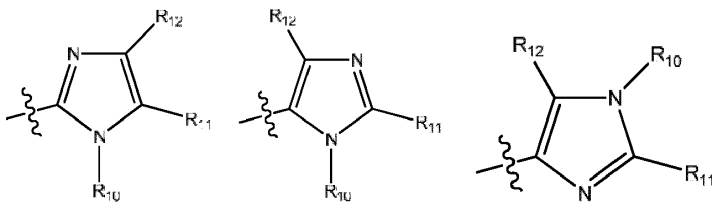
20



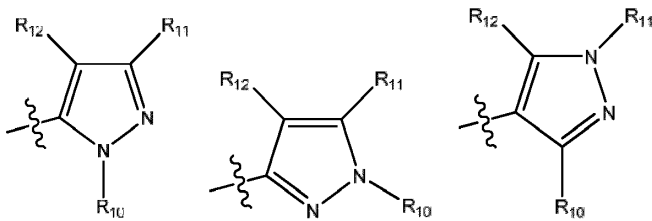
25



30

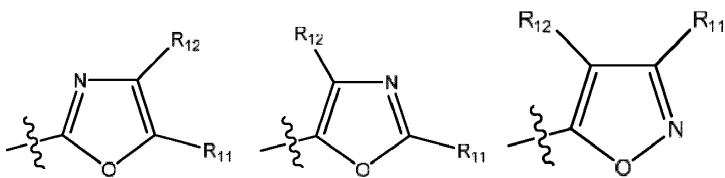


35



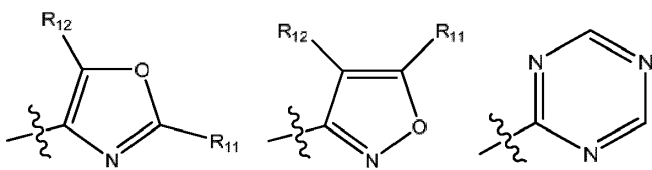
40

45



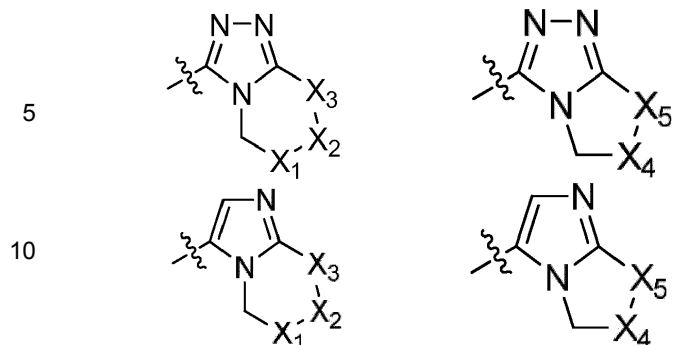
50

55



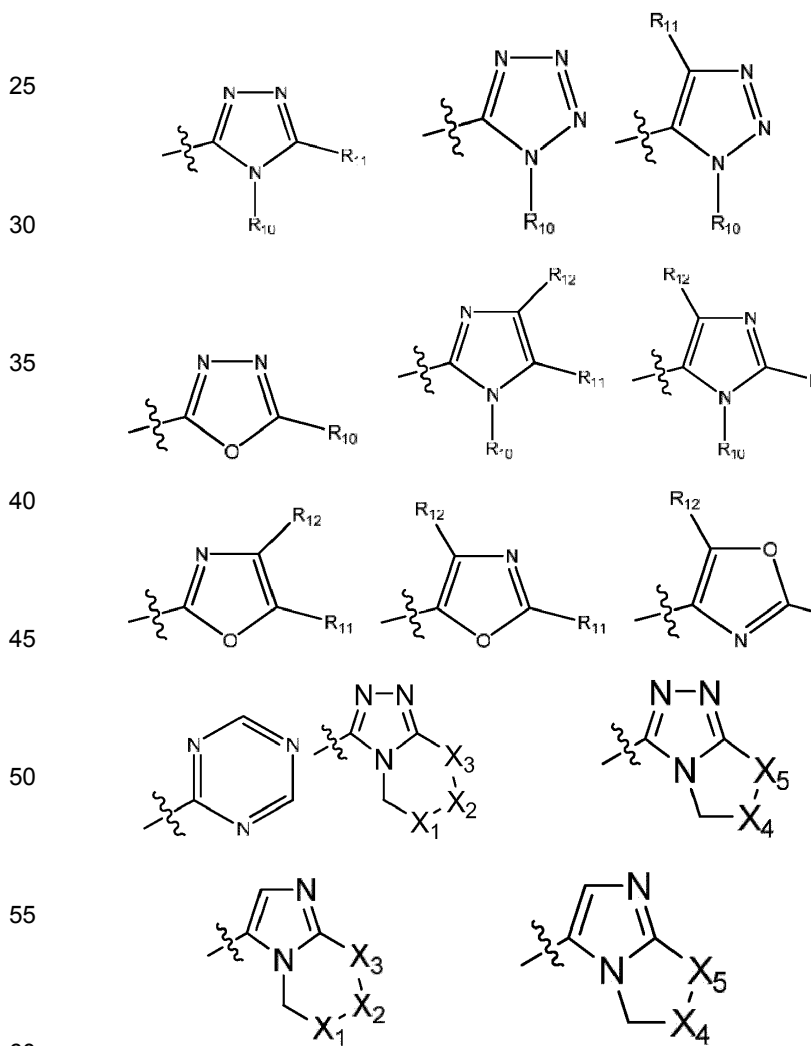
60

65



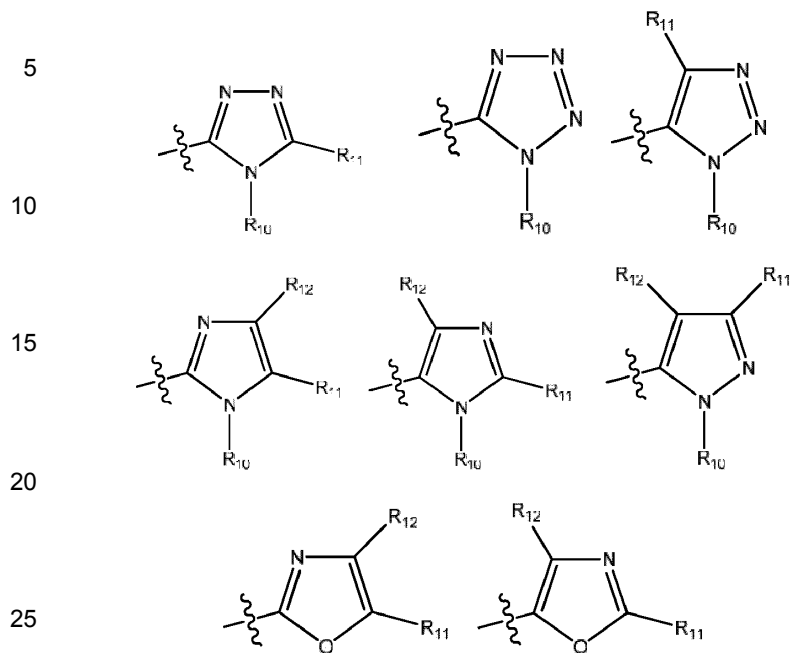
15 en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, ciano o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi;  
 y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;  
 y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;

20 (21)  $R_1$  es un heteroarilo de la fórmula:



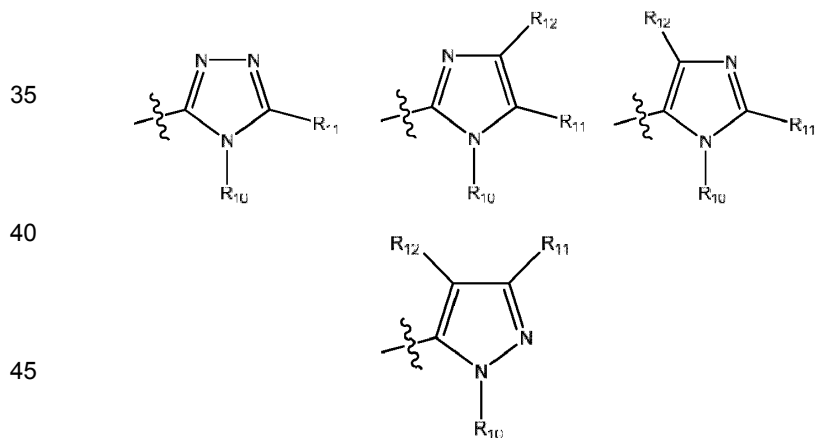
65 en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi;  
 y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;  
 y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;

(22) R<sub>1</sub> es un heteroarilo de la fórmula:



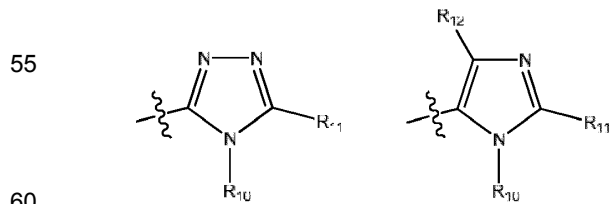
en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi;

(23) R<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:



en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi;

(24) R<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:

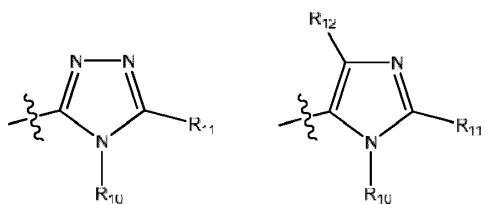


en donde R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo y (1-2C)alcoxi;

(25) R<sub>1</sub> es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:

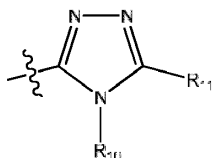
65

5



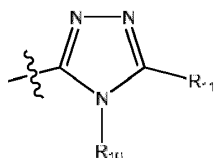
10 en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;  
 (26)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:

15



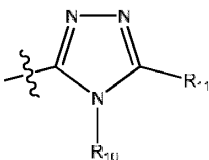
20 en donde  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye  
 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí y (1-2C)alcoxi;  
 (27)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:

25



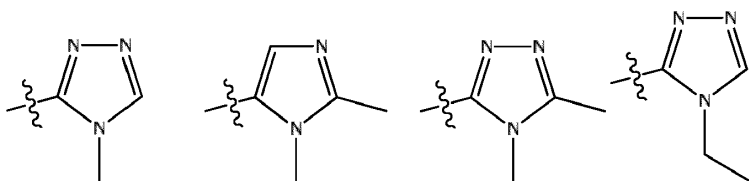
30 en donde  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo;  
 (28)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros de la fórmula:

35



40 en donde  $R_{10}$  es metilo y  $R_{11}$  es hidrógeno o metilo;  
 (29)  $R_1$  es un heteroarilo de 5 miembros de la fórmula:

45



50

(30)  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  
 $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  
 $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

55

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo  
 presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de  
 halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  
 $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2),  
 $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

60

en donde el anillo triazol o imidazol se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde  
 el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  
 $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ ,  
 o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo,

65

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_mR_n$ ,  $OR_m$ ,  $C(O)R_m$ ,  $C(O)OR_m$ ,  $OC(O)R_m$ ,  $N(R_n)OR_m$ ,  $C(O)N(R_n)R_m$ ,  $N(R_n)C(O)R_m$ ,  $S(O)_qR_m$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_n)R_m$ , o  $N(R_n)SO_2R_m$ , en donde  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(31)  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(32)  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(33)  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(34)  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo;

(35)  $R_1$  es un anillo triazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_e$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

en donde el anillo triazol o imidazol se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ , o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_mR_n$ ,  $OR_m$ ,  $C(O)R_m$ ,  $C(O)OR_m$ ,  $OC(O)R_m$ ,  $N(R_n)OR_m$ ,  $C(O)N(R_n)R_m$ ,  $N(R_n)C(O)R_m$ ,  $S(O)_qR_m$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_n)R_m$ , o  $N(R_n)SO_2R_m$ , en donde  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(36)  $R_1$  es un anillo triazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(37)  $R_1$  es un anillo triazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(38)  $R_1$  es un anillo triazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(39)  $R_1$  es un anillo triazol opcionalmente sustituido con (1-2C)alquilo;

(40)  $R_2$  se selecciona de cloro, (1-2C)alcoxi o fluoro(1-2C)alcoxi;

(41)  $R_2$  se selecciona de cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

(42)  $R_2$  se selecciona de metoxi, etoxi, o difluorometoxi;

(43)  $R_2$  es metoxi;

(44)  $R_2$  es etoxi;

(45)  $R_2$  es difluorometoxi;

(46)  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente a otro anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo para formar un sistema heterocíclico bicíclico, o unido a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $C(O)OR_i$ ,  $OC(O)R_i$ ,  $N(R_j)OR_i$ ,  $C(O)N(R_j)R_i$ ,  $N(R_j)C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_j)R_i$ , o  $N(R_j)SO_2R_i$ , en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(47)

$R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema bicíclico heterocíclico, o

unido a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $C(O)OR_i$ ,  $OC(O)R_i$ ,  $N(R_j)OR_i$ ,  $C(O)N(R_j)R_i$ ,  $N(R_j)C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_j)R_i$ , o  $N(R_j)SO_2R_i$ , en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(48)  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema bicíclico heterocíclico, o

unido a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(49)  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, o 6 miembros,

en donde dicho anillo se une opcionalmente a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(50)  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, o 6 miembros,

en donde dicho anillo se une opcionalmente a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ ,  $C(O)R_i$ ,  $S(O)_qR_i$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(51)

$R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, o 6 miembros,

en donde dicho anillo se une opcionalmente a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, (1-4C)alquilo,  $NR_iR_j$ ,  $OR_i$ , en donde  $R_i$  y  $R_j$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

(52)  $R_3$  y  $R_4$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros; y en donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi,

- ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, C(O)OR<sub>i</sub>, OC(O)R<sub>i</sub>, N(R<sub>i</sub>)OR<sub>i</sub>, C(O)N(R<sub>i</sub>)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, o N(R<sub>j</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 5 (53) R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho anillo se fusiona a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo para formar un sistema bicíclico heterocíclico; y en donde el sistema de anillos bicíclicos se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, C(O)OR<sub>i</sub>, OC(O)R<sub>i</sub>, N(R<sub>i</sub>)OR<sub>i</sub>, C(O)N(R<sub>i</sub>)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, o N(R<sub>j</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 10 (54) R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo se fusiona a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo para formar un sistema bicíclico heterocíclico; y en donde el sistema de anillos bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, C(O)OR<sub>i</sub>, OC(O)R<sub>i</sub>, N(R<sub>i</sub>)OR<sub>i</sub>, C(O)N(R<sub>i</sub>)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, o N(R<sub>j</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 15 (55) R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo se une a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos; y en donde el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, C(O)OR<sub>i</sub>, OC(O)R<sub>i</sub>, N(R<sub>i</sub>)OR<sub>i</sub>, C(O)N(R<sub>i</sub>)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, o N(R<sub>j</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 20 (56) R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo se une a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos; y en donde el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, , en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo.
- 30 De manera adecuada, R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (39) anteriores. En una modalidad, R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (39) anteriores. En una modalidad particular, R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (39) anteriores.
- 35 De manera adecuada, R<sub>2</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (40) a (45) anteriores. En una modalidad, R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior. En una modalidad particular, R<sub>1</sub> es como se definió en (44) anterior.
- De manera adecuada, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definió en cualquiera de los párrafos (46) a (56) anteriores. En una modalidad, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definió en el párrafo (49) anterior.
- 40 En una modalidad, R<sub>1</sub> es un triazol o imidazol que se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente en la presente descripción.
- En un grupo particular de compuestos de la invención:
- 45 R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (39) anteriores;  
R<sub>2</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (40) a (45) anteriores; y  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.
- 50 En otro grupo de compuestos de la invención:
- R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (39) anteriores;  
R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.
- 55 En otro grupo de compuestos de la invención:
- R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (39) anteriores;  
R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
60 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.
- En otro grupo de compuestos de la invención:
- R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (22) a (39) anteriores;  
65 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.



En otro grupo de compuestos de la invención:

- 5 R<sub>1</sub> es como se definió en el párrafo (25) anterior;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

En otro grupo de compuestos de la invención:

- 10 R<sub>1</sub> es como se definió en el párrafo (26) anterior;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

En otro grupo de compuestos de la invención:

- 15 R<sub>1</sub> es como se definió en el párrafo (27) anterior;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (42) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

20 En otro grupo de compuestos de la invención:

- R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (39) anteriores;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (43) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

25 En otro grupo de compuestos de la invención:

- R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (12) a (39) anteriores;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (44) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

En otro grupo de compuestos de la invención:

- 35 R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (21) a (39) anteriores;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (43) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

En otro grupo de compuestos de la invención:

- 40 R<sub>1</sub> es como se definió en cualquiera de los párrafos (21) a (39) anteriores;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (44) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

En otro grupo de compuestos de la invención:

- 45 R<sub>1</sub> es como se definió en el párrafo (25) anterior;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (43) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

50 En otro grupo de compuestos de la invención:

- R<sub>1</sub> es como se definió en el párrafo (25) anterior;  
 R<sub>2</sub> es como se definió en el párrafo (44) anterior; y  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno tiene cualquiera de las definiciones establecidas en la presente.

55 Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de estos, y, en particular, cualquiera de los siguientes:

- 60 1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo;  
 1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-ol;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 65 1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo;  
 1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;







- N2-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-N8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
 5 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;  
 10 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de estos.

- 15 Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la presente invención se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 750, por ejemplo menor que 700, o menor que 650, o menor que 600, o menor que 550. Con mayor preferencia, el peso molecular es menor que 525 y, por ejemplo, es 500 o menor.
- 20 Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente invención también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

- 25 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.
- 30

- Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan 'diastereoisómeros' y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiros (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una 'mezcla racémica'.
- 35
- 40

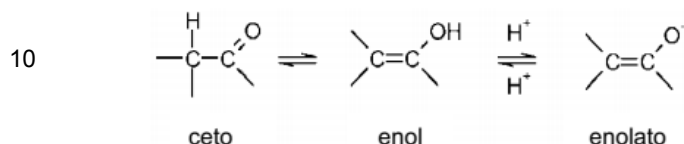
- Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de estos. A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase el análisis en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.
- 45
- 50

- La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definió en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H(D), y <sup>3</sup>H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, y <sup>14</sup>C; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.
- 55

- También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.
- 60

- También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad inhibidora de Mps1 cinasa.
- 65

Los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de las varias formas tautoméricas, y específicamente sólo uno se muestra o describe, todas las otras sin embargo, son abarcadas por los compuestos de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto-, enol-, y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/aci-nitro.



15 Los compuestos de la invención que contienen una función amina pueden formar además *N*-óxidos. Una referencia en la presente descripción a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina incluye además el *N*-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un *N*-óxido. Ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los *N*-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los *N*-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el cual el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Los ejemplos de pro-fármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo en un compuesto de la invención y derivados de amidas escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxilo o un grupo amino en un compuesto de la invención.

35 En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I como se definió en la presente descripción anteriormente cuando estén disponibles por síntesis orgánica y cuando estén disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medio de la síntesis orgánica y además los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

40 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula I es uno que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin una toxicidad indebida.

45 Varias formas de profármaco han sido descritas, por ejemplo, en los siguientes documentos:-

- 50 a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);  
 b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);  
 c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);  
 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);  
 e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);  
 f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);  
 g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y  
 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

60 Un profármaco farmacéuticamente aceptable y adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* de este. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables y adecuados para los carboxi incluyen ésteres de C<sub>1-6</sub>alquilo tales como ésteres de metilo, etilo y *terc*-butilo, ésteres de C<sub>1-6</sub>alcoximetilo tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C<sub>1-6</sub> tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de C<sub>3-8</sub>cicloalquilcarboniloxi-C<sub>1-6</sub>alquilo tales como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de C<sub>1-6</sub>alcoxycarboniloxi-C<sub>1-6</sub>alquilo tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable y adecuado de un compuesto de la fórmula I que tiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éter o éster escindible *in vivo* de este. Un éter o éster escindible *in vivo* de un compuesto de la fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éter o éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo animal o humano para producir el compuesto hidroxilo original. Grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de ésteres farmacéuticamente aceptables y adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos C<sub>1-10</sub>alcanoilo tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, grupos C<sub>1-10</sub>alcoxycarbonilo tales como los grupos etoxicarbonilo, *N,N*-(C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C<sub>1-4</sub>alquil)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable y adecuado de un compuesto de la fórmula I que tiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* de este, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C<sub>1-4</sub>alquilamina tal como metilamina, una (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>2</sub> amina tal como dimetilamina, *N*-etil-*N*-metilamina o dietilamina, una C<sub>1-4</sub>alcoxi- C<sub>2-4</sub>alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-C<sub>1-4</sub>alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de estos.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable y adecuado de un compuesto de la fórmula I que tiene un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos C<sub>1-10</sub>alcanoilo tal como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C<sub>1-4</sub>alquil)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula I pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o del animal después de la administración de un compuesto de la fórmula I. Como se indicó anteriormente en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la fórmula I también pueden ser ejercidos mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Se apreciará además que los compuestos de fórmula I también pueden estar enlazados covalentemente (en cualquier posición adecuada) a otros grupos tales como, por ejemplo, porciones solubilizantes (por ejemplo, polímeros de PEG), porciones que les permiten unirse a un soporte sólido (tal como, por ejemplo, porciones que contienen biotina) y ligandos de direccionamiento (tales como anticuerpos o fragmentos de anticuerpos).

### Síntesis

En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación y en los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por una persona experta en la técnica.

Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos de sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ser puestos en su lugar, y después eliminados.

Para los ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxilo o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo,

5 etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

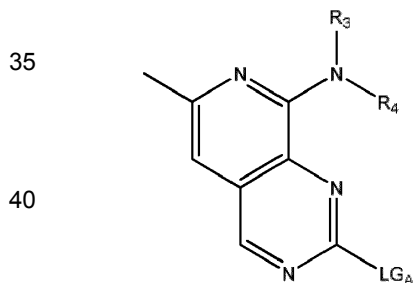
15 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, se puede eliminar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

20 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

25 Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

30 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, el método comprende:

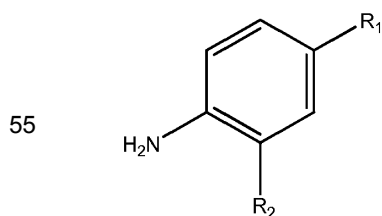
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula A:



45 Fórmula A

50 en donde  $R_3$  y  $R_4$  cada uno tiene cualquiera de los significados como se definió anteriormente en la presente, y  $\text{LG}_A$  es un grupo saliente adecuado;

con un compuesto de la fórmula B:



Fórmula B

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió en la presente; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

65



- i) eliminar cualquier grupo protector presente;  
 ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o  
 iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.

5  $LG_A$  puede ser cualquier grupo saliente adecuado. Adecuadamente  $LG_A$  es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato, etcétera). Adecuadamente  $LG_A$  puede ser cloro, bromo o trifluorometilsulfonato.

10 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen DMA, 1,4-dioxano, tolueno, DMF, tBuOH, THF y H<sub>2</sub>O.

15 Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 80 a 160 ° C o, más adecuadamente, de 100 a 160 ° C (dependiendo del solvente utilizado), durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente de 2 a 10 horas, ya sea térmicamente o bajo irradiación con microondas.

20 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o mediante el uso de un catalizador ácido, tal como ácido trifluoroacético.

25 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un compuesto de organofósforo, adecuadamente un compuesto de organofósforo que sirve como un ligando adecuado para el catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

30 Adecuadamente, la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato metálico, tal como carbonato de cesio, o hidruros metálicos, tal como hidruro de sodio.

El compuesto de la fórmula A puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

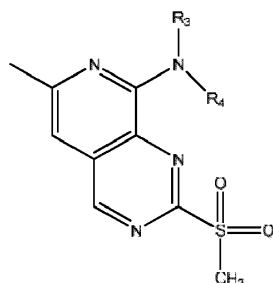
35 El compuesto de la fórmula B puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente por los procesos descritos en la presente descripción con referencia a los ejemplos.

El compuesto racémico de fórmula I se puede separar usando una cromatografía de separación quiral adecuada para proporcionar los enantiómeros deseados.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, el método comprende:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula C:

45



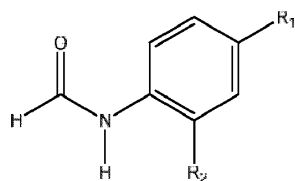
50

55

Fórmula C

60 en donde  $R_3$  y  $R_4$  cada uno tiene cualquiera de los significados como se definió anteriormente en la presente; con un compuesto de fórmula B como se definió anteriormente en la presente, o un compuesto de fórmula D:

65



Fórmula D

10

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió en la presente; y

b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:

15

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.

20

Adecuadamente, la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y el compuesto B o D tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen THF, TFE (1,2,3-trifluoroetanol) o DMF.

25

Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción puede llevarse a cabo además a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del intervalo de 30 a 170 °C o, más adecuadamente 30 a 50 °C para los compuestos de la fórmula D y 120 a 170 50 °C para los compuestos de la fórmula B (dependiendo del solvente utilizado), por un periodo de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente 2 a 10 horas ya sea térmicamente o bajo irradiación con microondas.

30

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o  $Pd_2(dba)_3$  o mediante el uso de un catalizador ácido, tal como ácido trifluoroacético.

35

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un compuesto organofósforo, adecuadamente un compuesto organofósforo que sirve como un ligando al catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos.

40

Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros de metal, tal como hidruro de sodio.

El compuesto de fórmula C puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante los procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

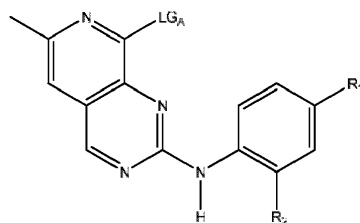
45

El compuesto de fórmula D puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y adecuadamente mediante los procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, el método comprende:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula E:



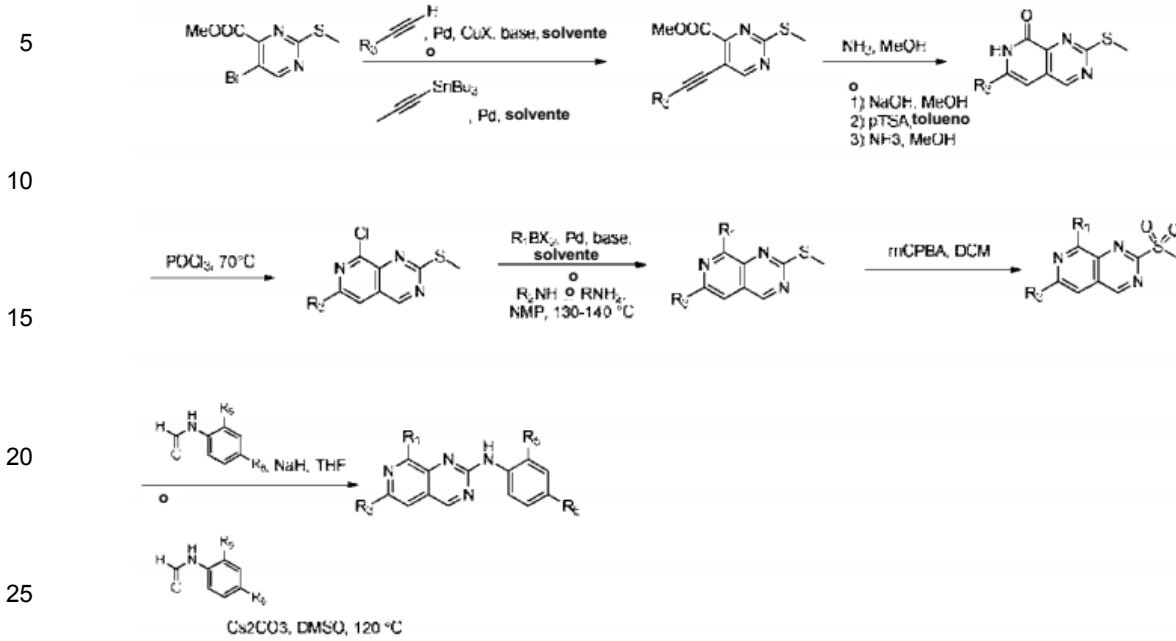
Fórmula E

65

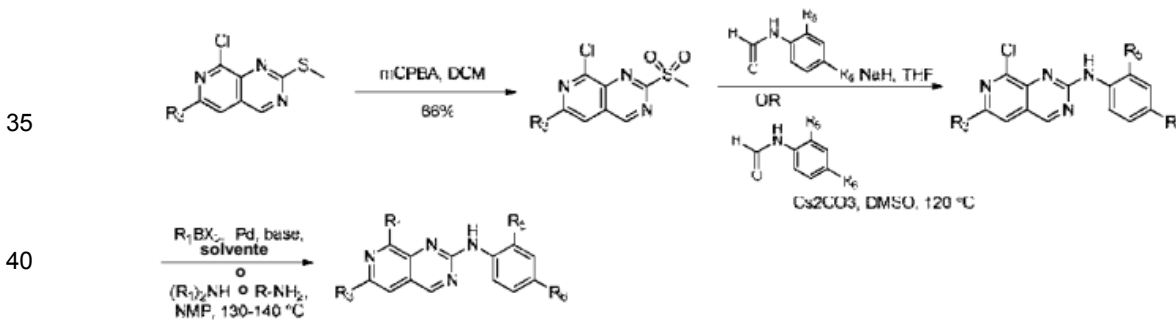
en donde  $R_1$  y  $R_2$  cada uno tiene cualquiera de los significados como se definió anteriormente en la presente, y  $LG_A$  es un grupo saliente adecuado como se definió anteriormente en la presente descripción; con un compuesto de la fórmula F:

- 5  $HNR_3R_4$  Fórmula F
- y
- b) opcionalmente después de esto, si fuera necesario:
- 10 i) eliminar cualquier grupo protector presente;  
ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o  
iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.
- 15 Como se describió anteriormente,  $LG_A$  puede ser cualquier grupo saliente adecuado. Adecuadamente  $LG_A$  es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato, etcétera). De manera adecuada  $LG_A$  puede ser cloro o bromo.
- 20 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar los solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dioxano, DMA, NMP, THF, o TFE.
- 25 Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 100 a 140 °C (dependiendo del solvente utilizado), durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o más adecuadamente de 2 a 10 horas, ya sea térmicamente o bajo irradiación con microondas.
- 30 De manera adecuada la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un catalizador, adecuadamente un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o  $Pd_2(dba)_3$ , Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> mediante el uso de un catalizador ácido, tal como ácido trifluoroacético.
- 35 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un compuesto organofósforo, adecuadamente un compuesto organofósforo que sirve como un ligando adecuado al catalizador. El compuesto organofosforado puede ser adecuadamente un derivado de fosfina, tal como Xantphos o DavePhos.
- 40 Adecuadamente la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros de metal, tal como hidruro de sodio.
- El compuesto de fórmula E puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica y/o mediante los procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.
- 45 El compuesto de fórmula F puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, y/o mediante los procesos descritos en la presente con referencia a los ejemplos.
- El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse y purificarse mediante el uso de técnicas bien conocidas en la técnica.
- 50 Los procesos definidos en la presente pueden comprender además la etapa de someter el compuesto de la fórmula I a un intercambio de sales, particularmente en situaciones donde el compuesto de fórmula I se forma como una mezcla de diferentes formas de sales. El intercambio de sales comprende, adecuadamente, inmovilizar el compuesto de fórmula I en una resina o soporte sólido adecuado, y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una sola sal del compuesto de fórmula I.
- 55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I que puede obtenerse mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.
- 60 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido directamente mediante cualquiera de los procesos definidos en la presente.
- 65 A modo de ejemplo, en los Esquemas 1 a 3 más abajo se muestran esquemas de síntesis particulares mediante los cuales pueden prepararse compuestos de la invención:

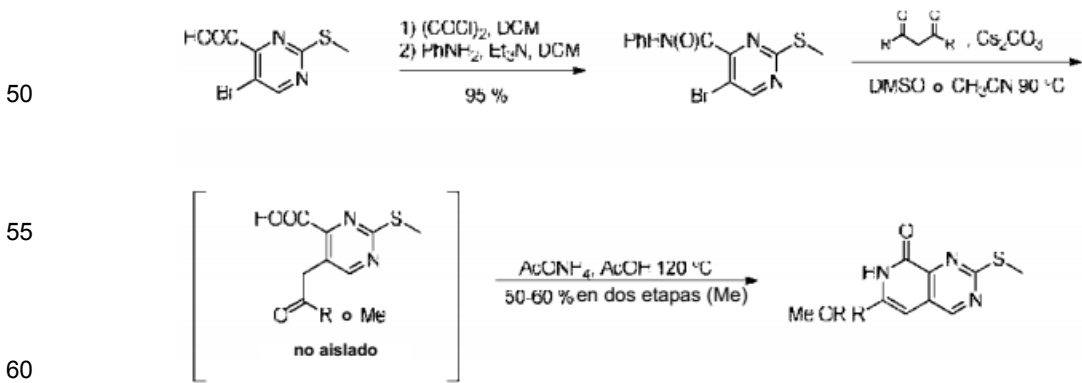
Esquema general 1



Esquema general 2



Esquema general 3



Actividad biológica

65 Los siguientes ensayos biológicos se pueden usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

## Medición de la inhibición de cinasa Mps1

La reacción enzimática (volumen total 10 µl) se llevó a cabo en placas negras de bajo volumen de 384 pocillos que contienen MPS1 de longitud completa (12,5 nM o 3 nM), péptido fluorescente marcado [conocido como H236, que tiene la secuencia: 5FAM-DHTGFLTEYVATR-CONH<sub>2</sub>] (5 µM), ATP (10 µM)), ya sea DMSO (1 % v/v) o el compuesto de prueba (en el intervalo de 0,25 nM-100 µM en DMSO al 1 %) y tampón del ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,0), NaN<sub>3</sub> al 0,02 %, BSA al 0,01 %, Ortovandato 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 µM, DTT 1 µM, inhibidor de proteasas Roche). La reacción se llevó a cabo durante 60 min a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de amortiguador (10 µl) que contenía EDTA 20 mM, Brij-35 al 0,05% (v/v) en solución salina tamponada con HEPES 0,1 M (ácido libre, Sigma, Reino Unido). La placa fue leída en un lector Caliper EZ II (Caliper Life Sciences).

El lector proporciona un paquete de Software ('Reviewer') que convierte las alturas de los picos en % de conversión midiendo tanto el pico del producto como del sustrato y también permite la selección del pocillo de control, que representa 0 % y 100 % de inhibición, respectivamente. El % de inhibición de los compuestos se calcula con relación a los medios de los pocillos de control seleccionados. Los IC<sub>50</sub> se determinan mediante la prueba de los compuestos en intervalo de concentraciones de 0,25 nM -100 µM. Los % de inhibición a cada concentración se ajustan después a un ajuste logístico de 4 parámetros:

$$y = (a + ((b - a) / (1 + (c/x^d))))$$

donde a= asim mín, b= asim máx, c= IC<sub>50</sub> y d = coeficiente de Hill

En general, la actividad que poseen los compuestos de la fórmula I, puede demostrarse en el ensayo de inhibición por un valor de IC<sub>50</sub> de menos que 15 µM. Adecuadamente, los compuestos tienen un valor de IC<sub>50</sub> de menos que 10 µM, adecuadamente de menos que 1 µM, adecuadamente de menos que 0,1 µM, y adecuadamente de menos que 0,01 µM (es decir, de menos que 10 nM).

Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior se muestran en la sección de ejemplos adjunta.

## 30 Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica. Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia de enfermedad proliferativa es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano los síntomas de infección, para retrasar la progresión de la infección, o para reducir el riesgo de empeorar en pacientes con síntomas de infección.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo, de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o el paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la ruta parenteral. Así, por ejemplo, para

la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para la administración por inhalación, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal se usará. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

#### Aplicaciones y usos terapéuticos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en terapia.

Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la actividad de la cinasa Mps1.

En la presente descripción se describe un método para inhibir la cinasa Mps1 *in vitro*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, como se definió en la presente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se definió en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la quinasa Mps1.

En la presente descripción se describe el uso de un compuesto de fórmula I como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de la cinasa Mps1.

Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se definió en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

En la presente descripción se describe el uso de un compuesto de fórmula I como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, en la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

El término "trastorno proliferativo" se usa indistintamente en la presente descripción y pertenece a una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anormales que no se desea, tal como, un crecimiento neoplásico o hiperplásico, lo mismo *in vitro* que *in vivo*. Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular pre-maligna y maligna, que incluye pero sin limitarse a, neoplasias y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), y aterosclerosis. Cualquier tipo de célula puede ser tratada, incluyendo pero sin limitarse a, pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, cerebro y piel.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen particular aplicación en el tratamiento de cánceres humanos en virtud de sus propiedades inhibitorias de la cinasa Mps1.

El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

En la presente descripción se describe el uso de un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer.

#### Rutas de administración

Los compuestos de la invención o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/ periféricamente o tópicamente (es decir, un sitio de la acción deseada).

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección,

que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

## 5 Terapias de combinación

El tratamiento antiproliferativo definido de aquí en lo adelante puede aplicarse como una sola terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, quimioterapia, radioterapia o cirugía convencional. La quimioterapia contra el cáncer puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

10

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos, como se usa en oncología médica, tales como los agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

20

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamia, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestogenas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasteride;

25

(iii) agentes antiinvasión [por ejemplo inhibidores de la familia de la cinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de patente internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];

30

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo contra factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento descritos por Stern y otros Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores incluyen además inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia del EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tal como lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tal como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o AKT cinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 cinasas, inhibidores de Plt3 cinasas, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores de cinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y/o de CDK4;

35

40

45

50

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171); Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), los compuestos tales como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los compuestos que ejercen su acción por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha\beta_3$  y angioestatina)];

55

60

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatin A4 y compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

65

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo las que se dirigen a los objetivos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;

5 (ix) aproximaciones a la terapia de genes, incluyendo, por ejemplo, aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, aproximaciones de GDEPT (terapia génica dirigida enzima-profármaco) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

10 (x) aproximaciones de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, aproximaciones *ex-vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones para usar células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, aproximaciones para usar líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y  
15 aproximaciones para usar anticuerpos antiidiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de  
20 dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, y otro agente antitumoral.  
25

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación adecuada para usar en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, y cualquiera de los agentes antitumorales mencionados en (i) - (ix) anteriormente.  
30

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno mencionado en (i) - (ix) en la presente anteriormente.

35 En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos  
40 beneficiosos de la combinación.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno mencionado en (i) - (ix) en la presente anteriormente, en asociación con un diluyente o portador  
45 aceptable farmacéuticamente.

## EJEMPLOS

### Métodos experimentales generales

50 El análisis de LC/MS se realizó en un módulo de separación 2795 de Waters Alliance y un detector de absorbancia de longitud de onda dual 2487 de Waters acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo LCt de Waters/Micromass con fuente ESI. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna SpeedROD Chromolith de Merck (RP-18e, 50 x 4,6 mm) usando un régimen de flujo de 2 ml/min en una elución en gradiente de 3,5 minutos con  
55 detección a 254 nm o en una columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 1,5 ml/min en una elución en gradiente de 3,5 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de MeOH (solvente A) y agua (solvente B) y ambos contenían ácido fórmico al 0,1 %. La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2,25 min, 9:1 (A/B) durante 0,75 min, y después de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0,3 min, finalmente  
60 1:9 (A/B) durante 0,2 min (Método ESI-HRMS A).

Los análisis de LC/MS y HRMS se realizaron en una HPLC serie 1200 de Agilent y detector de matriz de diodos acoplado a un espectrómetro de masa de tiempo de vuelo 6210 con una fuente CI/ESI de presión atmosférica dual multimodo. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Chromolith SpeedROD de Merck (RP-18e, 50 x 4,6 mm) usando un régimen de flujo de 2 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una  
65 columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 1,5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de MeOH (solvente A) y agua (solvente B)



y ambos contenían ácido fórmico al 0,1 %. La elución en gradiente fue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2,5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y después de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0,3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,2 min (método preestablecido referido además como Método B de ESI-HRMS). Las siguientes masas de referencias se usaron para el análisis de HRMS: cafeína [M+H]<sup>+</sup> 195,087652; (hexaquis(1*H*,1*H*,3*H*-tetrafluoropentoxi)fosfaceno [M+H]<sup>+</sup>922,009798) y hexaquis(2,2-difluoroetoxi)fosfaceno [M+H]<sup>+</sup>622,02896 o reserpina [M+H]<sup>+</sup> 609,280657.

El análisis de LC/MS y HRMS también se realizó en una UPLC de Waters Acquity y un detector de matriz de diodos acoplado a un espectrómetro de masas QToF2 de Waters ajustado con una fuente ESI/APCI multimodo. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna XB-C18 Kinetex Phenomenex (30 x 2,1 mm, 1,7 μ, 100 Å) usando un régimen de flujo de 0,3 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua que contienen ácido fórmico a 0,1% (solvente B). La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 3 min, 9:1 (A/B) durante 0,5 min, y después de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0,3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,2 min (referido además Método C de ESI-HRMS). Las siguientes masas de referencias se usaron para el análisis de HRMS: Ion de fragmento de leucina encefalina [M+H]<sup>+</sup> 397,1876 [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>

#### Métodos de HPLC generales

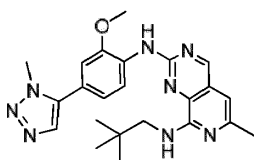
A) Rápido 2mins: La separación analítica se llevó a cabo a 40 °C en una columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 3 ml/min en una elución en gradiente de 2 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua que contienen ácido fórmico a 0,1% (solvente B). La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 1,25 min, 9:1 (A/B) durante 0,5 min, y después de nuevo a 1:9 (A/B) durante 0,15 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,1 min

B) Rápido 4mins: La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Purospher STAR de Merck (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un régimen de flujo de 1,5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua que contienen ácido fórmico a 0,1% (solvente B). La elución en gradiente fue como sigue: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2,5 min, 9:1 (A/B) por 1 min, y después una reversión a 1:9 (A/B) durante 0,3 min, finalmente 1:9 (A/B) por 0,2 min.

Los ejemplos marcados con un asterisco (\*) se incluyen con fines de referencia.

#### Ejemplo 1

\**N*2-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metil-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



#### Método 1

A una solución de 6-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (**Preparación 4**, 29 mg, 0,094 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)formamida (**Preparación 31**, 22 mg, 0,094 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg, 0,188 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho SCX-2 usando MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (13,4 mg, 33 %).

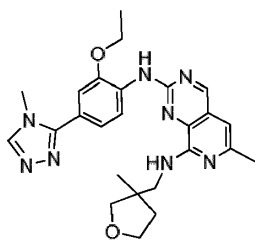
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 433,2459, encontrado 433,2449

IC50 de MPS1 (μM): 0,0005

#### Ejemplo 2

\**N*2-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-*N*8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



5

10

15

20

25

A una solución de 6-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (**Preparación 5**, 34 mg, 0,101 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (**Preparación 32**, 30 mg, 0,121 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 mg, 0,202 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (27,6 mg, 58 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (td, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 475,2564, encontrado 475,2549.

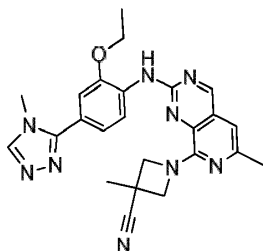
IC50 de MPS1 (µM): 0,002

### Ejemplo 3

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo

30

35



40

45

A una solución de 3-metil-1-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)azetidín-3-carbonitrilo (Preparación 7, 64 mg, 0,202 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 32, 60 mg, 0,242 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131 mg, 0,403 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (34,6 mg, 38 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,28 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 456,2255, encontrado 456,2180.

IC50 de MPS1 (µM): 0,003

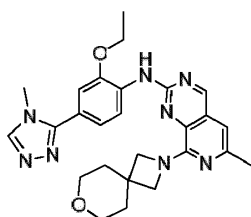
### Ejemplo 4

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

55

60

65



A una solución de 2-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano (Preparación 8, 15 mg, 0,044 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 32, 13 mg, 0,052 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 0,087 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (9,7 mg, 46 %).

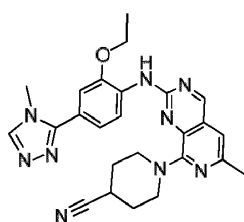
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,31-4,27 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (app t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,89 (app t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 1,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 487,2564, encontrado 487,2511.

IC50 de MPS1 (μM): 0,002

#### Ejemplo 5

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo



A una solución de 1-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo (Preparación 9, 22 mg, 0,067 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 32, 20 mg, 0,081 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44 mg, 0,135 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (14,7 mg, 47 %).

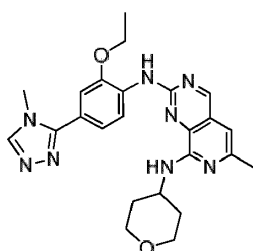
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>9</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 470,2411, encontrado 470,2394.

IC50 de MPS1 (μM): 0,003

#### \*Ejemplo 6

*N*2-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-*N*8-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



A una solución de 6-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 12, 19 mg, 0,059 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 32, 17 mg, 0,071 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,118 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (15 mg, 55 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (dt, *J* = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (td, *J* = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 461,2408, encontrado 461,2388.

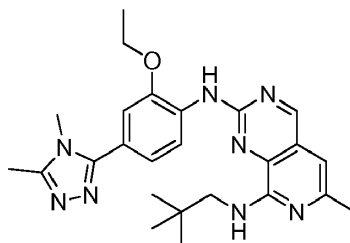
IC50 de MPS1 ( $\mu\text{M}$ ): 0,005

\*Ejemplo 7

5 N2-(4-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina

10

15



20 A 6-metil-2-(metilsulfonyl)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 4, 20 mg, 0,063 mmol) se añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (28 mg, 0,086 mmol) y N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 43, 15 mg, 0,058 mmol) en DMSO (2,0 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por  $\text{NH}_3$  1 M en MeOH para producir el compuesto del título (14,8 mg, 56 %)

25  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  ppm 9,06 (s, 1H), 8,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,5, 1,9$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,30 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,10 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul.  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  461,2772, encontrado 461,2756.

IC50 de MPS1 ( $\mu\text{M}$ ): 0,004

30

Ejemplos 8 al 26

35 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 1 (Ejemplo 1) anterior mediante el uso de la metilsulfonylpiridopirimidina adecuada y la formamida adecuada como se describe. Los residuos de la reacción crudos se purificaron como se indicó anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes Métodos de purificación (PM):

Método de purificación A: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por  $\text{NH}_3$  1 M en MeOH.

Método de purificación B: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM.

40

Método de purificación C: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-30 % en ciclohexano.

Método de purificación D: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM.

Método de purificación E: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en EtOAc seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por  $\text{NH}_3$  1 M en MeOH.

45

Método de purificación F: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 3-10 % en DCM.

50

55

60

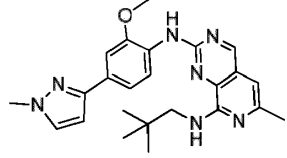
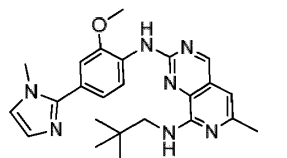
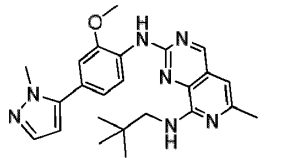
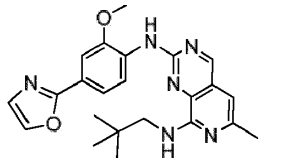
65

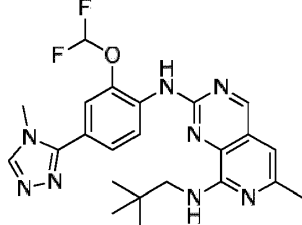
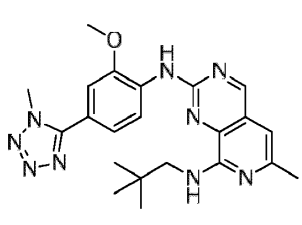
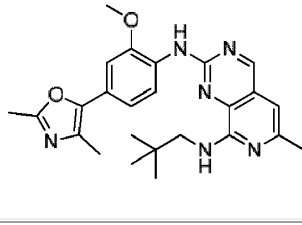
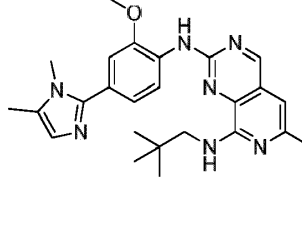
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	IC50 de MPS1 (µM)
5 *8	1-(((2-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,45 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>461,2408, encontrado 461,2391.</p> <p>Con el uso de 1-(((6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol (<b>Preparación 6</b>) y <i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (<b>Preparación 32</b>).</p> <p>PM A.</p>	0.003
9	1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metlzetidin-3-ol	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 447,2251, encontrado 447,2207.</p> <p>Con el uso de 3-metil-1-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidín-3-ol (<b>Preparación 10</b>) y <i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (<b>Preparación 32</b>). PM A.</p>	0.004
*10	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 3,55 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,53 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H). HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 461,2408, encontrado 461,2407.</p> <p>Con el uso de 6-metil-<i>N</i>-((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (<b>Preparación 11</b>) y <i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (<b>Preparación 32</b>).</p> <p>PM A.</p>	Sin datos

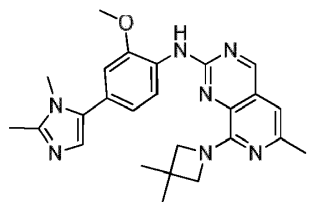
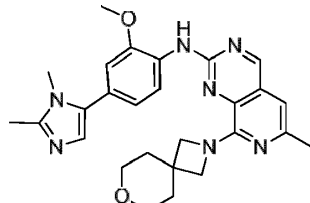
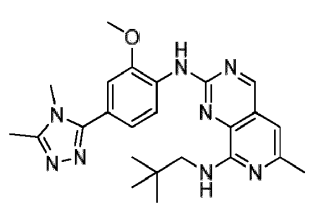
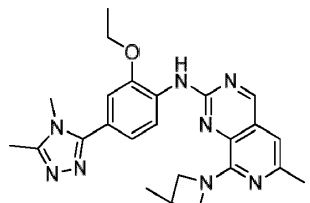
55

60

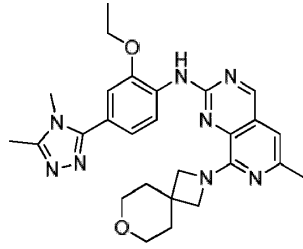
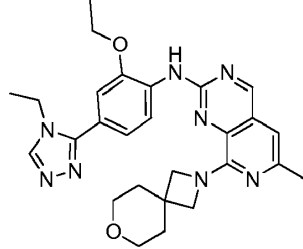
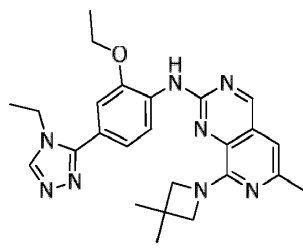
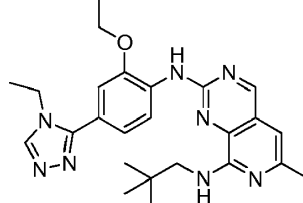
65

5	*11	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 432,2506, encontrado 432,2487.	0.036
10			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 33</b> ).	
15			PM A.	
20	*12	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).	0.004
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 433,2535, encontrado 433,2512.	
30			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 34</b> ).	
35			PM B.	
40	*13	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).	0.018
45			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 432,2506, encontrado 432,2503. Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 35</b> ).	
50			PM B.	
55	*14	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(oxazol-2-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H). HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 419,219, encontrado 419,217.	0.059
60			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(oxazol-2-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 36</b> ).	
65			PM B.	

5	*15	<i>N</i> 2-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,16 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 73,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).	0.001
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 469,2276, encontrado 469,2263.	
15			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 38</b> ).	
			PM C.	
20	*16	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,39 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).	0.005
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>9</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 434,2417, encontrado 434,2406.	
30			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 39</b> ).	
35			PM D.	
40	*17	<i>N</i> 2-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 447,2508, encontrado 447,2508.	0.043
45			Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida ( <b>Preparación 40</b> ).	
50			PM A.	
55	*18	<i>N</i> 2-(4-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,43 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 2,32 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).	0.004
60			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 446,2668, encontrado 446,2670. Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(4-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-metoxifenil)formamida ( <b>Preparación 41</b> ).	
65			PM A.	

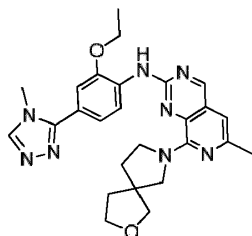
5	19	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,18 (br s, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).	0.005
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 444,2512, encontrado 444,2516. Con el uso de 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina ( <b>Preparación 13</b> ) y <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida ( <b>Preparación 37</b> ) a 120 °C durante 18 horas.	
15		PM A.		
20	20	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (br s, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,87 (app t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 4H).	0.012
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 486,2617, encontrado 486,2623. Con el uso de 2-(6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano ( <b>Preparación 8</b> ) y <i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida ( <b>Preparación 37</b> ) a 120 °C durante 18 horas.	
30		PM E.		
35	*21	<i>N</i> 2-(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).	0.001
40			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 447,2621, encontrado 447,2626. Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonil)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)formamida ( <b>Preparación 37</b> ) a 120 °C durante 18 horas.	
45		PM A.		
50	22	<i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,28 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,24 (br s, 4H), 3,71 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H).	0.02
55			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 459,2621, encontrado 459,2660. Con el uso de 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina ( <b>Preparación 13</b> ) y <i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)formamida ( <b>Preparación 43</b> ) a 120 °C durante 18 horas.	
60		PM A.		



5	23	<i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (app t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,89 (app t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 4H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0.004
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 501,2726, encontrado 501,2726. Con el uso de 2-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano ( <b>Preparación 8</b> ) y <i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)formamida ( <b>Preparación 43</b> ) a 120 °C durante 18 horas.	
15			PM B.	
20	24	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 8H), 3,70-3,68 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,89 (br t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 4H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).	0.002
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 501,2721, encontrado 501,2706 Con el uso de 2-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano ( <b>Preparación 8</b> ) y <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 44</b> ).	
30			PMF.	
35	25	8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)- <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,37 (s, 6H).	0.006
40			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 459,2615, encontrado 459,2601. Con el uso de 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina ( <b>Preparación 13</b> ) y <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 44</b> ).	
45			PM A.	
50	*26	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,56 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H).	0.006
55			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 461,2772, encontrado 461,2752. Con el uso de 6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 4</b> ) y <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida ( <b>Preparación 44</b> ).	
60			PM A.	

## Ejemplo 27

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



## Método 2

A una solución de 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 1, 25 mg, 0,063 mmol) en NMP (3 ml) se añadió 2-oxa-7-azaspiro[4,4]nonano (16 mg, 0,126 mmol) y trietilamina (0,044 ml, 0,316 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en un frasco cerrado con tapa durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-50 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (20,4 mg, 66 %).

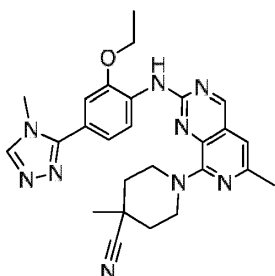
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,17-4,14 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (ABq, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 4H), 1,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 487,2564, encontrado 487,2572.

IC50 de MPS1 (μM): 0,004

## Ejemplo 28

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo



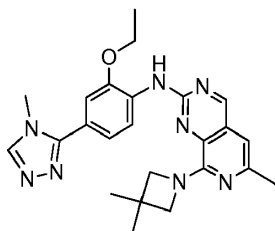
A una solución de 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 1, 25 mg, 0,063 mmol) en NMP (2 ml) se añadió 4-metilpiperidin-4-carbonitrilo (20 mg, 0,126 mmol) y trietilamina (0,044 ml, 0,316 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en un frasco cerrado con tapa durante 18 horas. Además se añadió clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-carbonitrilo (40 mg, 0,252 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante otras 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-50 % en ciclohexano seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH. El residuo también se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-15 % en EtOAc seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH para producir el compuesto del título (5,1 mg, 17 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,70 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,10 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,92 (td, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 2H), 1,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O [M+2H]/2<sup>+</sup> 242,632, encontrado 242,6321.

IC50 de MPS1 (μM): 0,002

## Ejemplo 29

8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



5

10

15

20

A una solución de 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 1, 20 mg, 0,051 mmol) en NMP (1 ml) se añadió clorhidrato de 3,3-dimetilazetidina (25 mg, 0,202 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,404 mmol). La reacción se calentó a 100 °C en un frasco cerrado con tapa durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM para producir el compuesto del título (15,7 mg, 70 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (br s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O [M+2H]<sup>2+</sup> 223,1266, encontrado 223,1261.

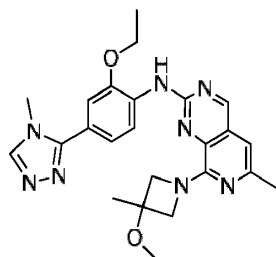
IC50 de MPS1 (μM): 0,002

Ejemplo 30

25

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

30



35

40

Una mezcla de 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 1, 26 mg, 0,066 mmol), trietilamina (110 μl, 0,795 mmol) y clorhidrato de 3-metoxi-3-metilazetidina (48 mg, 0,349 mmol) en NMP (0,5 ml) se agitó a 130 °C en un frasco cerrado con tapa durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM para producir el compuesto del título (18 mg, 60 %).

45

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,33-4,18 (br m, 4H), 4,15 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 461,2408, encontrado 461,2385.

IC50 de MPS1 (μM): 0,002

50

Ejemplos 31 al 62

55

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 2 (Ejemplo 27) anterior mediante el uso de 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 1) u 8-cloro-*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 2) u 8-cloro-*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 3) y la amina adecuada como se describe. Donde fue necesario se añadieron, además, equivalentes de amina y/o la reacción se continuó calentando para permitir rendimientos máximos. Los residuos de la reacción crudos se purificaron como se indicó anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes Métodos de purificación (PM):

60

Método de purificación A: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM o EtOAc seguido además por cromatografía que eluyó con MeOH al 0-20 % en EtOAc.

Método de purificación B: Después de la cromatografía descrita el residuo se eluyó a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH seguido por cromatografía en columna de gel de sílice adicional que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM.

65

Método de purificación C: Después de la cromatografía descrita el residuo se eluyó a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH.

Método de purificación D: Cromatografía en columna de fase inversa que eluyó con agua seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH.

5 Método de purificación E: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 mediante el uso de MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 1 M en MeOH.

Método de purificación F: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM o EtOAc.

Método de purificación G: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM.

10

15

20

25

30

35

40

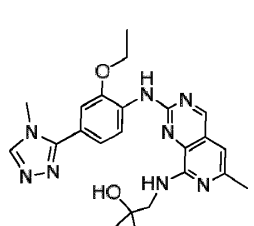
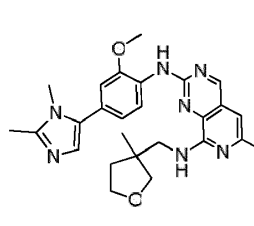
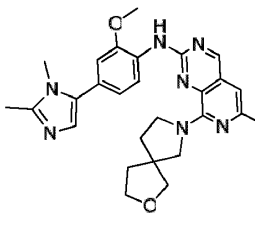
45

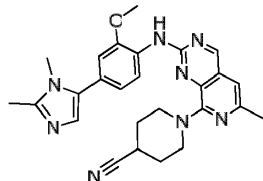
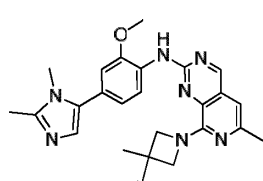
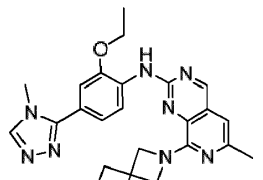
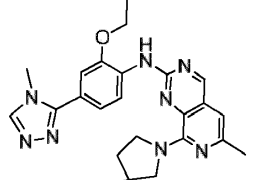
50

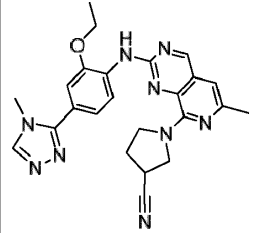
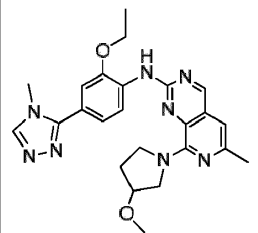
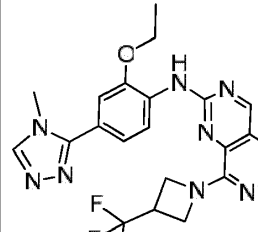
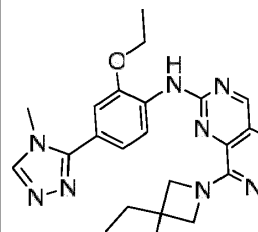
55

60

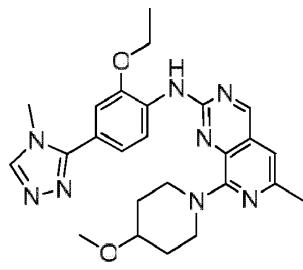
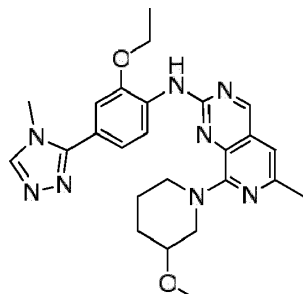
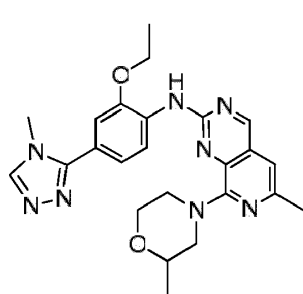
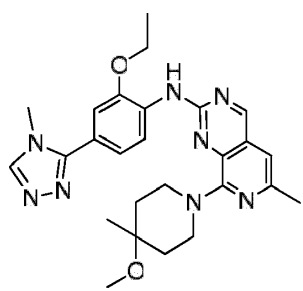
65

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	IC50 de MPS1 (µM)
*31	1-(((2-((2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)amino)metil) ciclopropanol	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,56 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,82-0,79 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H). HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448,2279, encontrado 44,2283.</p> <p>Con el uso de (1-aminometil)ciclopropanol.</p> <p>PM A.</p>	0,008
			
*32	<i>N</i> 2-(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil- <i>N</i> 8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,06 (td, <i>J</i> = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,63 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,69 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,52 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,28 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+2H]<sup>2+</sup> 237,6342, encontrado 237,6345.</p> <p>Con el uso de (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina durante 60 horas.</p> <p>PM B.</p>	0,002
			
33	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,71 (q, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+2H]<sup>2+</sup> 243,6342, encontrado 243,6348.</p> <p>Con el uso de 2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano durante 60 horas.</p> <p>PM B.</p>	0,005
			

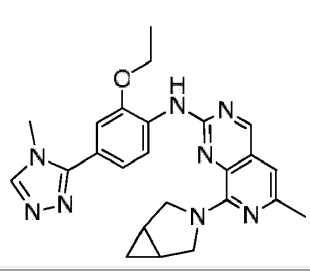
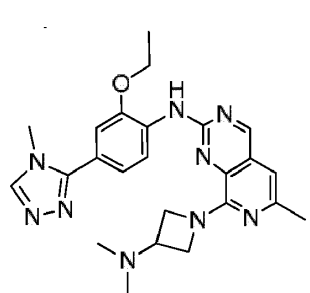
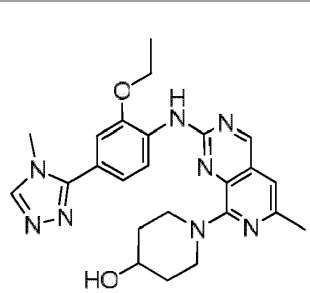
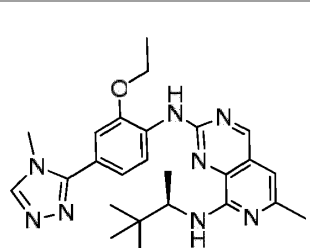
5	34	1-(2-((4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)piperidino-4-carbonitrilo		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,11 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,20-4,41 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H).	0,003
10				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2487, encontrado 470,2468.	
				Con el uso de piperidina-4-carbonitrilo durante 60 horas.	
				PM B.	
15	35	1-(2-((4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-3-metilazetidino-3-carbonitrilo		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,06 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (br s, 6H), 1,72 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 228,6201, encontrado 228,6192.	0,002
20				Con el uso de clorhidrato de 3-metilazetidino-3-carbonitrilo durante 60 horas.	
25				PM B.	
30	36	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,07 (s, 1H), 8,57 (app t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,71 (br d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 4,60-4,57 (m, 4H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).	0,002
35				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,2251, encontrado 459,2226.	
40				Con el uso de 1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano oxalato.	
45	37	1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-3-metilpirrolidino-3-ol		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,02 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,48 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,2408, encontrado 461,2393.	0,003
50				Con el uso de clorhidrato de 3-metilpirrolidino-3-ol a 120 °C durante 18 horas.	
55				PM C.	

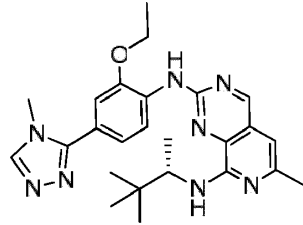
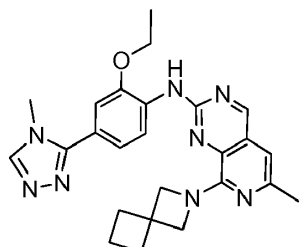
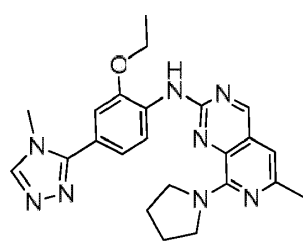
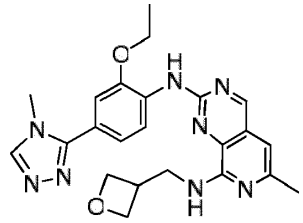
5	38	1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)pirrolidino-3-carbonitrilo		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,003
10				HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>9</sub> O [M+2H] <sup>2+</sup> 228,6164, encontrado 228,6162.	
15				Con el uso de clorhidrato de pirrolidino-3-carbonitrilo durante 60 horas.	
				PM E.	
20	39	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,14 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,003
25				HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 462,2436, encontrado 462,2413.	
30				Con el uso de clorhidrato de 3-metoxipirrolidina.	
				PM F.	
35	40	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,66 (app t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 4,50 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,5 Hz, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,46 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,53 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,005
40				HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 485,202, encontrado 485,2022.	
45				Con el uso de 3-(trifluorometil)azetidina.	
				PM A.	
50	41	1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-3-etilazetidín-3-ol		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,44 (br d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 4,29 (br d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,86 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,54 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,04 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H).	0,004
55				HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+2H] <sup>2+</sup> 231,6254, encontrado 231,6243.	
60				Con el uso de 3-etil-3-hidroxiacetidina.	
				PM A.	

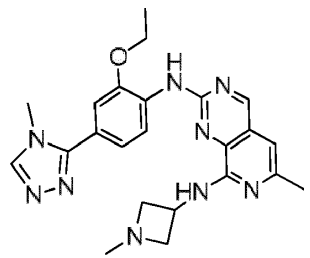
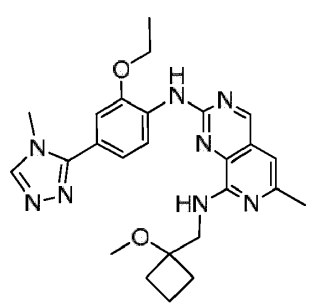
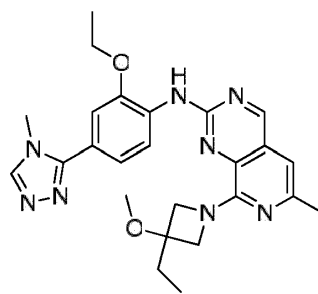
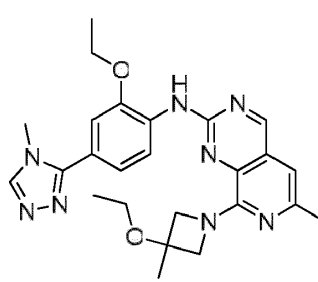
5	42	8-(2,2-dimetilazetidín-1-il)-N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 9,0, 7,5 Hz, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 445,2459, encontrado 445,2461.  Con el uso de 2,2-dimetilazetidina.  PM F.	0,010
10				
15				
20	43	1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metilpirrolidino-3-carbonitrilo	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,01 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>9</sub> O [M+2H] <sup>2+</sup> 235,6242, encontrado 235,6243.  Con el uso de clorhidrato de 3-ciano-3-metilpirrolidina.  PM F.	0,003
25				
30				
35	44	N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,35 (br s, 4H), 4,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 4H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O [M+2H] <sup>2+</sup> 235,1344, encontrado 235,1336.  Con el uso de 2-azaspiro[3.4]octano.  PM F.	0,002
40				
45				
50	45	8-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,68 (t, J = 12,6 Hz, 4H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O [M+2H] <sup>2+</sup> 227,1015, encontrado 227,1021.  Con el uso de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina a 130 °C.  PM F.	0,006
55				
60				

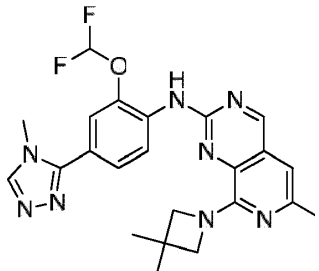
5	46	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,24 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,62-8,49 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,37-4,10 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,003
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 475,2564, encontrado 475,2540.	
15			Con el uso de clorhidrato de 4-metoxipiperidina a 130 °C.	
			PM F.	
20	47	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina racémica	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (dd, <i>J</i> = 12,4, 8,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 4H).	0,006
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 475,2564, encontrado 475,2547.	
30			Con el uso de clorhidrato de 3-metoxipiperidina racémica a 130 °C.	
35			PM F.	
40	48	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina racémica	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 3,87-3,71 (m, 5H), 2,95 (td, <i>J</i> = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,62 (dd, <i>J</i> = 12,6, 10,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).	0,003
45			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 461,2408, encontrado 461,2390.	
50			Con el uso de clorhidrato de 2-metilmorfolino racémica a 130 °C.	
55			PM B.	
60	49	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,23 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 8,62-8,51 (m, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,17 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,85 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H).	0,003
			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+2H] <sup>2+</sup> 245,1397, encontrado 245,1397.	
			Con el uso de 4-metoxi-4-metilpiperidina 130 °C.	
			PM F.	



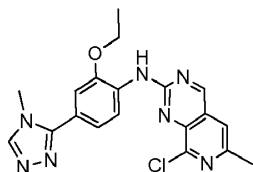
50	8-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)- <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,13 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,41 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 4,21 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,68 (td, <i>J</i> = 7,6, 4,3 Hz, 1H), 0,19 (q, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H).	0,002
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 443,2302, encontrado 443,2281.	
		Con el uso de clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano a 130 °C.	
		PM F.	
51	8-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)- <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,16 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,38 (br s, 2H), 4,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,15 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,40 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,006
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>9</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 460,2568, encontrado 460,2545.	
		Con el uso de <i>N,N</i> -dimetilazetidín-3-amina diclorhidrato a 130 °C.	
		PM F.	
52	1-(2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenilamino)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)piperidin-4-ol	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 4,24 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,43 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,002
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 461,2408, encontrado 461,2390.	
		Con el uso de clorhidrato de piperidin-4-ol a 130 °C.	
		PM F.	
*53	( <i>R</i> )- <i>N</i> 8-(3,3-dimetilbutan-2-il)- <i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,13 (dq, <i>J</i> = 9,4, 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).	0,005
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 461,2777, encontrado 461,2772.	
		Con el uso de ( <i>R</i> )-3,3-dimetilbutan-2-amina a 130 °C durante 48 horas.	
		PM F.	

5	*54	(S)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,23 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,13 (dq, <i>J</i> = 9,4, 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).	0,004
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 461,2777, encontrado 461,2777.	
15			Con el uso de (S)-3,3-dimetilbutan-2-amina a 130 °C durante 48 horas.	
			PM F.	
20	55	N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,31 (br s, 4H), 4,22 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 4H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,42 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,004
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 457,2464, encontrado 457,2473.	
30			Con el uso de clorhidrato de 2-azaspiro[3.3]heptano a 130 °C.	
			PM F.	
35	56	N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 4,21 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,41 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,006
40			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 431,2308, encontrado 431,2315.	
45			Con el uso de pirrolidina a 130 °C durante 24 horas.	
			PM F.	
50	*57	N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-N8-(oxetan-3-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,77 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,38 (br s, 2H), 4,22 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,42 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	0,003
55			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 447,2257, encontrado 447,2260.	
			Con el uso de oxetan-3-ilmetanamina a 130 °C durante 24 horas.	
			PM F.	

5	*58	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-(1-metilazetidín-3-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 8,93 (m, 1H), 8,84 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3H), 2,91-2,79 (m, 4H), 2,44 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,55 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,518
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>9</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 446,2417, encontrado 446,2421.	
15			Con el uso de 1-metilazetidín-3-amina.	
20			PM D.	
25	*59	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)- <i>N</i> 8-((1-metoxiciclobutil)metil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2,8-diamina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,56 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,004
30			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 475,2570, encontrado 475,2571.	
35			Con el uso de clorhidrato de (1-metoxiciclobutil)metanamina a 120 °C durante 4 días.	
40			PM E.	
45	60	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-etil-3-metoxiazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,27-4,03 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,82 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).	0,003
50			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 475,2570, encontrado 475,2567.	
55			Con el uso de clorhidrato de 3-etil-3-metoxiazetidina ( <b>Preparación 66</b> ) a 130 °C durante 18 horas.	
60			PM G.	
50	61	8-(3-etoxi-3-metilazetidín-1-il)- <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidín-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,34-4,09 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	0,004
55			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 475,2570, encontrado 475,2575.	
60			Con el uso de clorhidrato de 3-etoxi-3-metilazetidina ( <b>Preparación 67</b> ) a 130 °C durante 18 horas.	
			PM F.	

62	<i>N</i> -(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3,3-dimetilazetidina-1-il)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 6,71 (t, <i>J</i> = 72,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	0,016
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 467,2119, encontrado 467,2117.	
		Con el uso de clorhidrato de 3,3-dimetilazetidina a 130 °C durante 60 horas.	
		PM G.	

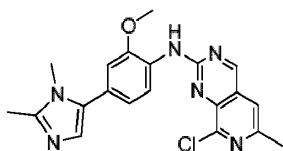
## Preparación 1

8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

A una solución de *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 32, 1,88 g, 7,63 mmol) en THF (70 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % p/p, 500 mg, 12,50 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C. Se añadió 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 24, 2,50 g, 9,70 mmol) y la reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa de NaOH 2 M y MeOH (25 ml cada uno) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar *al vacío*. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-6 % en DCM para producir el compuesto del título (3,24 g, cant).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 4,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).  
 HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 396,1339, encontrado 396,1335.

## Preparación 2

8-cloro-*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

A una solución de *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 37, 280 mg, 1,087 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (71 mg, 1,782 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de enfriar a 0 °C. Se añadió 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 24, 333 mg, 1,087 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron NaOH (2 M) y MeOH acuosos (25 ml cada uno) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar *al vacío*. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa que eluyó con agua y MeOH para producir el compuesto del título (230 mg, 54 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,29 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

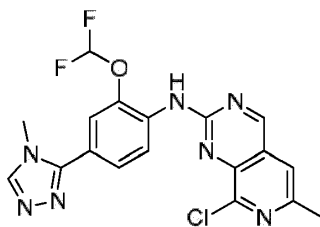
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>ClO [M+H]<sup>+</sup> 396,141, encontrado 396,1389.

## Preparación 3

8-cloro-*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

5

10



15

20

25

Una solución de *N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 38, 102 mg, 0,380 mmol) en THF (3,5 ml) se trató con hidruro de sodio (60 % p/p, 25 mg, 0,625 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de enfriar a 0 °C. Se añadió 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 24, 122 mg, 0,473 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron NaOH (2 M, 0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) acuosos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar *al vacío*. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-7 % en EtOAc para producir el compuesto del título (30 mg, 19 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 72,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

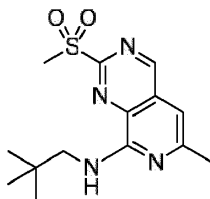
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 418,0995, encontrado 418,0990.

## Preparación 4

6-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina

30

35



40

45

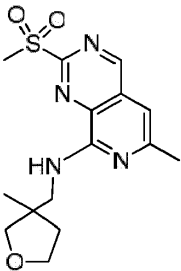
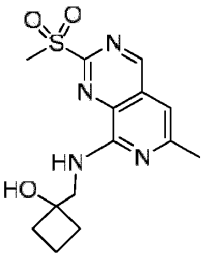
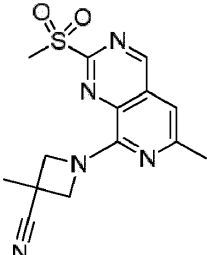
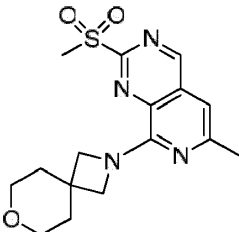
A una solución fría (0 °C) de 6-metil-2-(metiltio)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (**Preparación 14**, 133 mg, 0,481 mmol) en DCM (30 ml) se añadió mCPBA (77 % p/p, 259 mg, 1,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Además se añadió mCPBA (30 mg) y la reacción continuó durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM para producir el compuesto del título (140 mg, 94 %).

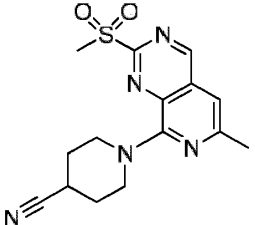
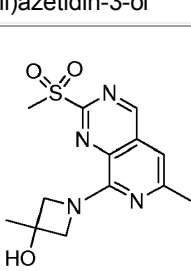
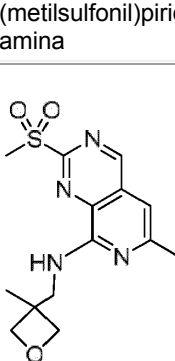
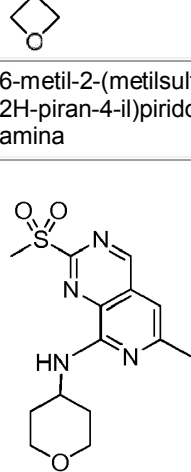
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,45 (s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H).

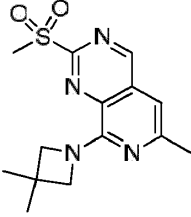
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 309,138, encontrado 309,1364.

50

Las siguientes **Preparaciones** se prepararon de acuerdo con el método descrito para la **Preparación 4** mediante el uso de la metilipiridopirimidina adecuada como se describe más adelante:

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
5	6-metil-2-(metilsulfonil)- <i>N</i> -((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,41 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,00 (td, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 3,91 (td, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,23 (s, 3H).
		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,1329, encontrado 337,1319.
		Con el uso de 6-metil- <i>N</i> -((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 15</b> ).
6	1-(((6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,43 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,67 (m, 1H).
		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,1172, encontrado 323,1158.
		Con el uso de 1-(((6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol ( <b>Preparación 16</b> ).
7	3-metil-1-(6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)azetidín-3-carbonitrilo	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,1019, encontrado 318,1009.
		Con el uso de 3-metil-1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)azetidín-3-carbonitrilo ( <b>Preparación 17</b> ).
8	2-(6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,38 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,29 (br s, 4H), 3,73 (app t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,92 (app t, $J = 5,5$ Hz, 4H).
		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,1329, encontrado 349,1318.
		Con el uso de 2-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano ( <b>Preparación 18</b> ).

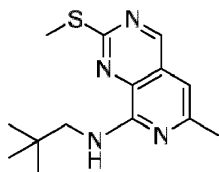
5	9	1-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H).
10			HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 332,1176, encontrado 332,1164.
15			Con el uso de 1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo ( <b>Preparación 19</b> ).
20	10	3-metil-1-(6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)azetidín-3-ol	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,39 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,30 (br s, 2H), 4,43 (br s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).
25			HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 309,1016, encontrado 309,1006.
30			Con el uso de 3-metil-1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-il)azetidín-3-ol ( <b>Preparación 20</b> ).
35	11	6-metil- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,77 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).
40			HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 323,1172, encontrado 323,1165.
45			Con el uso de 6-metil- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 21</b> ).
50	12	6-metil-2-(metilsulfonyl)- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,39 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,62 (td, <i>J</i> = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H).
55			HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 323,1172, encontrado 323,1158.
60			Con el uso de 6-metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina ( <b>Preparación 22</b> ).
65			

13	8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,37 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,53-4,09 (br m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).
5		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{SO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,1229, encontrado 307,1225.
10		Con el uso de 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina ( <b>Preparación 23</b> ).

## 15 Preparación 14

6-metil-2-(metiltio)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina

20



25

A una solución de 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina (**Preparación 25**, 500 mg, 2,215 mmol) en NMP (20 ml) se añadió neopentilamina (0,52 ml, 4,43 mmol) y trietilamina (1,56 ml, 11,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-50 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (548 mg, 89 %).

30

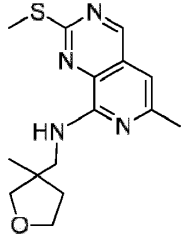
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  ppm 9,02 (s, 1H), 6,71 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,44 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H), 1,05 (s, 9H).

35

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  277,1481, encontrado 277,1467.

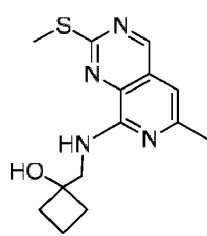
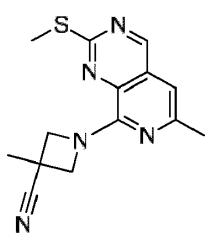
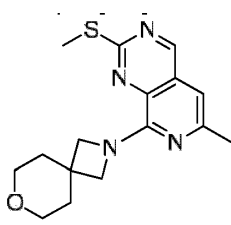
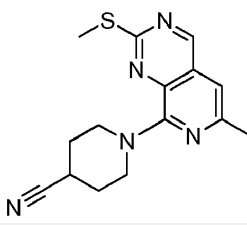
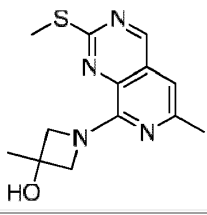
Las siguientes **Preparaciones** se prepararon de acuerdo con el método descrito para la **Preparación 14** mediante el uso de 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina (**Preparación 25**) y la amina adecuada como se describe más adelante:

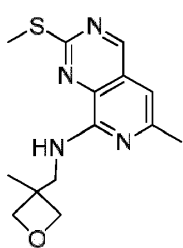
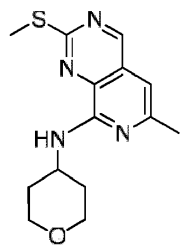
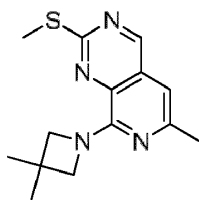
40

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
15	6-metil- <i>N</i> -((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,00 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 4,02 (td, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,89 (td, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).
50		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,1431, encontrado 305,1425.
55		Con el uso de (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina.

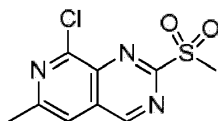
60



5	16	1-(((6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,04 (s, 1H), 6,77 (d, $J$ = 0,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (d, $J$ = 0,5 Hz, 3H), 2,19-2,06 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).
10				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,1274, encontrado 291,1266.
				Con el uso de 1-(aminometil)ciclobutanol.
15	17	3-metil-1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidín-3-carbonitrilo		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,05 (s, 1H), 6,89 (app s, 1H), 4,83 (br d, $J$ = 7,5 Hz, 2H), 4,48 (br d, $J$ = 7,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (d, $J$ = 0,5 Hz, 3H), 1,78 (s, 3H).
20				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1121, encontrado 268,1119.
25				Con el uso de clorhidrato de 3-metilazetidín-3-carbonitrilo.
30	18	2-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,00 (s, 1H), 6,76 (app s, 1H), 4,33 (br s, 4H), 3,71 (app t, $J$ = 5,0 Hz, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,44 (d, $J$ = 0,5 Hz, 3H), 1,90 (app t, $J$ = 5,0 Hz, 4H).
35				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1431, encontrado 317,1422.
40				Con el uso de 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano.
45	19	1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidín-4-carbonitrilo		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,10 (s, 1H), 7,01 (d, $J$ = 0,5 Hz, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 3,77 (ddd, $J$ = 14,0, 8,5, 3,0 Hz, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (d, $J$ = 0,5 Hz, 3H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H).
50				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300,1277, encontrado 300,1266.
55				Con el uso de piperidina-4-carbonitrilo.
60	20	3-metil-1-(6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidín-3-ol		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 9,00 (s, 1H), 6,77 (app s, 1H), 4,43 (br s, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (d, $J$ = 0,5 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H).
				HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,1144, encontrado 278,1139.
				Con el uso de clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol.

5	21	6-metil- <i>N</i> -((3-metiloxetan-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,03 (s, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H).
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> OS [M+H] <sup>+</sup> 291,1274, encontrado 291,1265.
			Con el uso de (3-metiloxetan-3-il)metanamina.
15	22	6-metil-2-(metiltio)- <i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 9,02 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,03 (td, <i>J</i> = 11,0, 2,5 Hz, 2H), 3,62 (td, <i>J</i> = 11,0, 2,5 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).
20			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> OS [M+H] <sup>+</sup> 291,1274, encontrado 291,1268.
25			Con el uso de tetrahidro-2H-piran-4-amina.
30	23	8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ ppm 8,99 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,26 (br s, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).
35			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 275,1330, encontrado 275,1332.
			Con el uso de clorhidrato de 3,3-dimetilazetidina.

## Preparación 24

8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

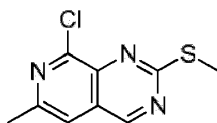
Una suspensión de 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 25, 1,13 g, 5,01 mmol) en DCM (50 ml) se trató con mCPBA (77 % p/p, 2,60 g, 11,57 mmol) a 0 °C y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-70 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (972 mg, 75 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ ppm 9,82 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,78 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H).  
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 258,0099, encontrado 258,0092.

## Preparación 25

8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina

5



10

Una solución de 6-metil-2-(metilitio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8(7*H*)-ona (Preparación 26, 100 mg, 0,483 mmol) en POCl<sub>3</sub> (5 ml) se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre EtOAc y se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-20 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (28,4 mg, 52 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,16 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

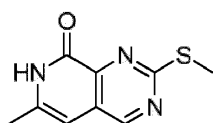
HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 226,0206, encontrado 226,0204

15

Preparación 26

6-metil-2-(metilitio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8(7*H*)-ona

20



25

A una solución de 2-(metilitio)-5-(prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxamida (Preparación 27, 270 mg, 1,303 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió pTSA (50 mg, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en NH<sub>3</sub> en MeOH (7 M, 10 ml) y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM para producir el compuesto del título (150 mg, 56 %).

30

Alternativamente

35

Una suspensión de pentano-2,4-diona (5,10 ml, 49,7 mmol), yoduro de cobre (487 mg, 2,56 mmol), 5-bromo-2-(metilitio)-*N*-fenilpirimidin-4-carboxamida, (Preparación 30, 8,00 g, 24,68 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,17 g, 49,6 mmol) en MeCN (70 ml) se calentó a 85 °C durante 18 horas. La reacción se trató con AcOH (70 ml) y AcONH<sub>4</sub> (28 g, 364 mmol) y se calentó a 85 °C durante 5 horas. La reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> y CHCl<sub>3</sub> saturados acuosos. Las capas acuosas se extrajeron con CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 20-100 % en ciclohexano seguido por MeOH al 0-20 % en EtOAc para producir el compuesto del título (3,22 g, 63 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 10,52 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

40

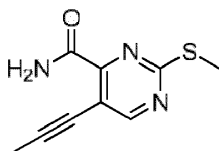
HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>SO [M+H]<sup>+</sup> 208,0545, encontrado 208,0550.

Preparación 27

45

2-(metilitio)-5-(prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxamida

50



55

Una solución de metil 2-(metilitio)-5-prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxilato (Preparación 28, 410 mg, 1,845 mmol) en NH<sub>3</sub> en MeOH (7 M, 12 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM para producir el compuesto del título (280 mg, 73 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1,87 minutos, MS m/z 208,27 [M+H]<sup>+</sup>

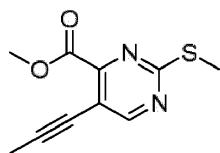
60

Preparación 28

Metil 2-(metilitio)-5-prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxilato

65

5



10

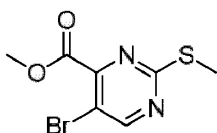
A una solución de metil 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato (Preparación 29, 1,0 g, 3,80 mmol) en DMF (10 ml) se añadió tributilpropinilo de estaño (1,4 ml, 4,56 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (132 mg, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con DCM al 50-100 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (414 mg, 49 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,67 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).  
HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 209,0379, encontrado 209,038

## Preparación 29

20 Metil 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato

25



30

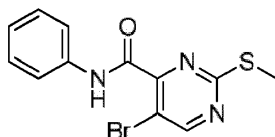
Una solución de ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (7,64 g, 30,7 mmol) en MeOH (60 ml) se trató con ácido sulfúrico (2 ml) y se calentó hasta reflujo durante 24 horas. La mezcla se vertió sobre agua en hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (6,42 g, 80 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,72 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).  
LCMS (ESI) Rt = 2,35 minutos, MS m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>

35 Preparación 30

5-bromo-2-(metiltio)-N-fenilpirimidin-4-carboxamida

40



45

A una solución de ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (20,1 g, 81 mmol) en DCM (300 ml) se añadió DMF catalítico (1 gota) y cloruro de oxalilo (8,6 ml, 102 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM y se trató con anilina (12 ml, 132 mmol) y trietilamina (24 ml, 173 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se inactivó con HCl 0,5 M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título (24,91 g, 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,64 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).  
HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 325,9780, encontrado 325,9767.

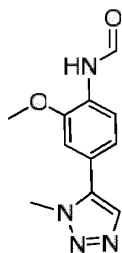
55

Preparación 31

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)formamida

60

65



Una solución de 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)anilina (Preparación 52, 25 mg, 0,122 mmol) en ácido fórmico (3 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título (20 mg, 70 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 233,1033, encontrado 233,1032.

Las siguientes Preparaciones se prepararon de acuerdo con el método descrito para la Preparación 31 mediante el uso de la anilina adecuada como se describe más adelante. Después de la concentración los residuos se trataron como se describió anteriormente o de acuerdo con uno de los Métodos de purificación (PM) más adelante:

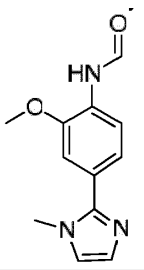
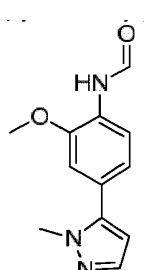
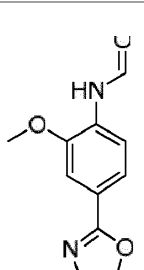
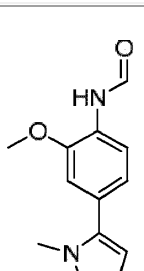
Método de purificación A: Azeótropo con tolueno seguido por cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-85 % en ciclohexano.

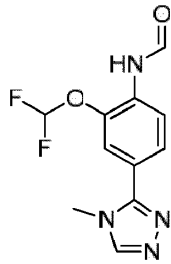
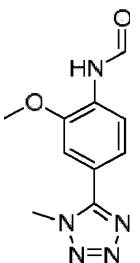
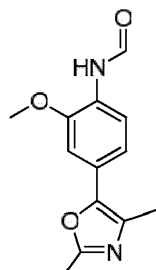
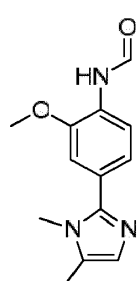
Método de purificación B: Azeótropo con tolueno seguido por cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM

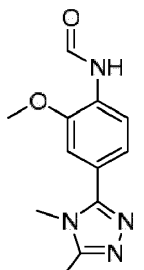
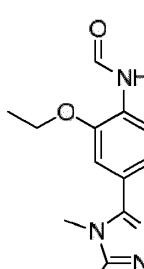
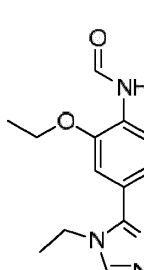
Método de purificación C: Azeótropo con tolueno seguido por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-20 % en DCM.

Método de purificación D: Se obtuvo material adicional mediante acidificación de la capa acuosa con HCl 0,5 M y extracción con DCM, secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentración *al vacío*.

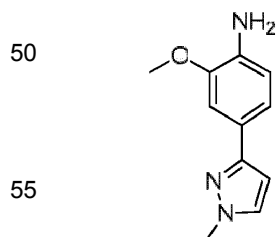
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
32	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, Acetona-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9,22 (br s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,25 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,45 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 247,1195, encontrado 247,1195.
		Con el uso de 2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)anilina ( <b>Preparación 54</b> ).
33	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenil)formamida	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 232,1081, encontrado 232,1079.
		Con el uso de 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)anilina ( <b>Preparación 45</b> ). PM A.

5	34	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 11,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
10			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+232,1081$ , encontrado 232,1082.
			Con el uso de 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)anilina ( <b>Preparación 46</b> ). PM B.
15	35	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,42-8,32 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
20			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+232,1081$ , encontrado 232,1091.
25			Con el uso de 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)anilina ( <b>Preparación 47</b> ).
30			PM A.
35	36	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(oxazol-2-il)fenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).
40			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+219,0764$ , encontrado 219,0765.
45			Con el uso de 2-metoxi-4-(oxazol-2-il)anilina ( <b>Preparación 48</b> ).
50			PM A.
55	37	<i>N</i> -(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).
			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+246,1237$ , encontrado 246,1233.
			Con el uso de 4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxianilina ( <b>Preparación 53</b> ).
			PM D.

5	38	<i>N</i> -(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,59-8,55 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 72,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,0850, encontrado 269,0854.
10			Con el uso de 2-(Difluorometoxi)-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)anilina ( <b>Preparación 62</b> ). PM B.
15	39	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,02 (s, 3H).
20			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,0991, encontrado 234,0992.
25			Con el uso de 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)anilina ( <b>Preparación 49</b> ).
30			PMA.
35	40	<i>N</i> -(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
40			HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247,1082, encontrado 247,1085.
45			Con el uso de 4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxianilina ( <b>Preparación 50</b> ).
50			PMA.
55	41	<i>N</i> -(4-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-metoxifenil)formamida	LCMS (ESI) $R_t = 0,50$ minutos, MS $m/z$ 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
			Con el uso de 4-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-metoxianilina ( <b>Preparación 51</b> ).
			PMB.

5	42	<i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)formamida	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 8,47 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H),
10			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 247,1195, encontrado 247,1195
15			Con el uso de 4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxianilina ( <b>Preparación 61</b> ).
			PMC.
20	43	<i>N</i> -(4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)formamida	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 8,46 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
25			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 261,1352, encontrado 261,1345.
30			Con el uso de 4-(4,5-dimetil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxianilina ( <b>Preparación 59</b> ).
35			PM B.
40	44	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 4H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
45			HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 261,1352, encontrado 261,1352
			Con el uso de 2-etoxi-4-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)anilina ( <b>Preparación 60</b> ). PMC.

## 45 Preparación 45

2-Metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)anilina

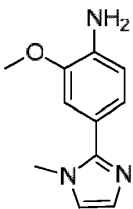
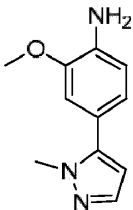
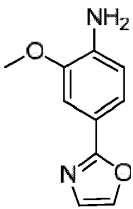
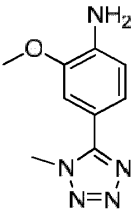
60 A una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (310 mg, 1,244 mmol) y 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (154 mg, 0,957 mmol) en THF (3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (40 mg, 0,049 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso (1 ml) y la reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-60 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (34 mg, 18 %).

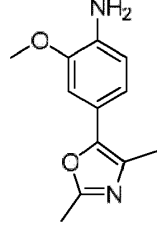
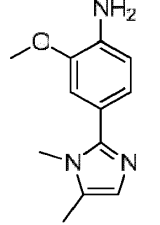
65



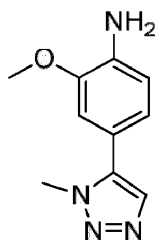
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,33 (d,  $J = 18,8$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 2,2, 1,2$  Hz, 1H), 3,95 (m, 6H), 3,85 (br s, 2H).  
HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  204,1131, encontrado 204,1141.

- 5 Las siguientes Preparaciones se prepararon de acuerdo con el método descrito para la Preparación 45 mediante el uso de la anilina adecuada y un heterociclo como se describe más adelante. Los residuos de la reacción crudos se purificaron como se indicó anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes Métodos de purificación (PM):  
Método de purificación A: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-5 % en DCM.  
Método de purificación B: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-15 % en ciclohexano.  
10 Método de purificación C: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
15 20 25	46 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)anilina 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204,1131, encontrado 204,1139. Con el uso de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 2-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol a 110 °C en irradiación con microondas. PMA.
30 35	47 2-Metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)anilina 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,98 br (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204,1131, encontrado 204,1140. Con el uso de 4-bromo-2-metoxianilina y ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-ilborónico con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 70 °C.
40 45 50	48 2-metoxi-4-(oxazol-2-il)anilina 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,65 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,11 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191,0815, encontrado 191,0825. Con el uso de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y clorhidrato de 2-bromooxazol con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a 110 °C en irradiación con microondas. PM B.
55 60	49 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)anilina 	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,21 (br s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,94 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,1042, encontrado 206,1046. Con el uso de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 5-bromo-1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol.

50	4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxianilina	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,04-6,97 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
5		HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,1133, encontrado 219,1128.
10		Con el uso de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 5-bromo-2,4-dimetiloxazol.
51	4-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-2-metoxianilina	LCMS (ESI) $R_t = 0,87$ minutos, MS $m/z$ 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
15		Con el uso de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 2-bromo-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a $100^\circ\text{C}$ en irradiación con microondas. PMC.
20		
25		

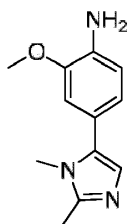
## Preparación 52

2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)anilina

Una suspensión de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (122 mg, 0,490 mmol), 5-yodo-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol (93 mg, 0,445 mmol),  $\text{CsF}$  (203 mg, 1,335 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (51,4 mg, 0,045 mmol) en  $\text{DME}/\text{MeOH}$  (3:1, 4 ml) se calentó a  $150^\circ\text{C}$  durante 1 hora en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con  $\text{EtOAc}$  al 50-70 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (75 mg, 83 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,67 (s, 1H), 6,85-6,84 (m, 2H), 6,80 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).  
HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  205,1084, encontrado 205,1093.

## Preparación 53

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxianilina

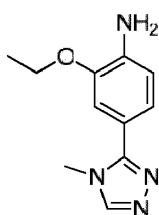
Una suspensión de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (925 mg, 3,71 mmol), 5-bromo-1,2-dimetilimidazol (650 mg, 3,71 mmol), CsF (1,7 g, 11,14 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (86 mg, 0,074 mmol) en DME/MeOH (2:1, 18 ml) se calentó a 150 °C durante 10 minutos en irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se basificó mediante adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa que eluyó con agua al 100 % para producir el compuesto del título (800 mg, 99 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 6,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 218,1288, encontrado 218,1200.

#### Preparación 54

#### 2-Etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)anilina



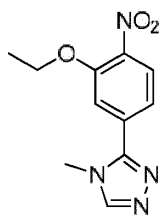
A una solución de 3-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol (Preparación 55, 748 mg 3,19 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C 10 % (130 mg, 0,123 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (539 mg, 83 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 249,0988, encontrado 249,0992.

#### Preparación 55

#### 3-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol



A una suspensión fría (0 °C) de 5-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ol (Preparación 56, 1,16 g 4,14 mmol) en DCM (11,8 ml) se añadió una solución de peróxido de hidrógeno al 35 % (0,91 ml, 12,2 mmol) en ácido acético (6 ml) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió DCM (50 ml) seguido por NaOH 2 M (48 ml) para obtener un pH neutro. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOH al 5-10 % en DCM para producir el compuesto del título (607 mg, 60 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 8,5 Hz, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

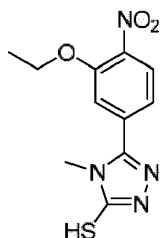
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 249,0988, encontrado 249,0985.

#### Alternativamente

A una suspensión de 3-etoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida (Preparación 58, 609 mg, 2,72 mmol) en DCE (12 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,79 ml, 10,86 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C bajo irradiación con microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el aceite resultante de color naranja se secó *al vacío* durante 1 hora. Se añadió hidrazida de formilo (196 mg, 3,26 mmol) en DMF (10 ml) y la reacción se calentó a 110 °C en irradiación con microondas durante 1 hora. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó *al vacío* para producir el compuesto del título (290 mg, 43 %).

## Preparación 56

## 5-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



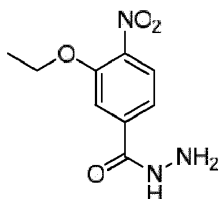
A una solución de 3-etoxi-4-nitrobenzohidrazida (Preparación 57, 1287 mg 5,72 mmol) en THF (26 ml) se añadió una solución de isotiocianato de metilo (422 mg 5,78 mmol) en THF (5 ml). Se añadió trietilamina (102 ul, 0,71 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en NaOH 1 M (85 ml). La reacción se agitó a 45 °C durante 2,5 horas. La reacción se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con éter. La acuosa se acidificó mediante el uso de HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (1,16 g, 72 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 14,11 (br s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 475,2570, encontrado 475,2571

## Preparación 57

## 3-Etoxi-4-nitrobenzohidrazida

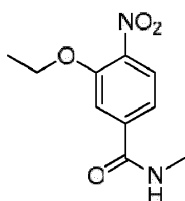


A una solución fría (0 °C) de ácido 3-etoxi-4-nitrobenzoico (solicitud Int PCT. 2008003958, 1,06 g, 5,02 mmol) en THF (10 ml) y trietilamina (0,86 ml, 6,1 mmol) se añadió cloroformiato de etilo (0,56 ml, 5,85 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió hidrato de hidrazina (1,27 ml, 26 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró *al vacío*, se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (1,07 g, 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10,05 (br s, 1H, NH), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,27 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 226,0822, encontrado 226,0828.

## Preparación 58

3-Etoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida

A una suspensión de ácido 3-etoxi-4-nitrobenzoico (solicitud Int. PCT 2008003958, 2,57 g, 12,2 mmol), clorhidrato de metanamina (1,32 g, 19,5 mmol), hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (3,73 g, 24,4 mmol) y clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (4,67 g, 24,4 mmol) en DCM (50 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (10,6 ml, 60,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

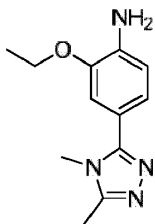
La fase orgánica se lavó con agua, solución de ácido cítrico, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (2,41 g, 88 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,23 (s, amplio, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1,09 minutos, MS m/z 225 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Preparación 59

##### 4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxianilina



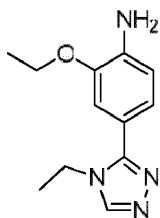
A una solución de 4-bromo-2-etoxianilina (150 mg, 0,694 mmol) en tolueno (2 ml) en un frasco para microondas se añadió 3,4-dimetil-triazol (135 mg, 1,39 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0,069 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (585 mg, 4,23 mmol), ácido píválico (47 mg, 0,458 mmol) y PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (51 mg, 0,139 mmol). La reacción se limpió con nitrógeno, se selló y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-20 % en EtOAc para producir el compuesto del título (51 mg, 32 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 7,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS m/z calcul. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 233,1402, encontrado 233,1402

#### Preparación 60

##### 2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)anilina



A una solución de 4-bromo-2-etoxianilina (75 mg, 0,347 mmol) en tolueno (1 ml) en un frasco para microondas se añadió 4-etil-4*H*-1,2,4-triazol (50 mg, 0,521 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mg, 0,035 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293 mg, 2,12 mmol), ácido píválico (23 mg, 0,229 mmol) y PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (26 mg, 0,069 mmol). La reacción se limpió con nitrógeno, se selló y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-20 % en EtOAc para producir el compuesto del título (51 mg, 63 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 4H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

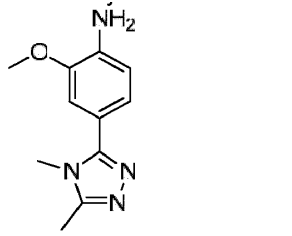
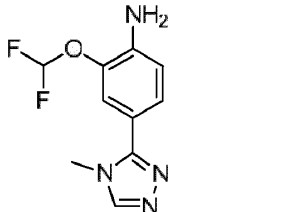
LCMS (ESI) Rt = 1,04 minutos, MS m/z 263,0838 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Alternativamente

A una solución de 3-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol (Preparación 63, 410 mg, 1,563 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió Pd/C 10 % (83 mg, 0,078 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió Pd/C 10 % (83 mg, 0,078 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con EtOH y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (280 mg, 77 %).

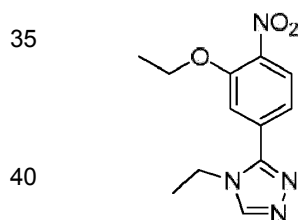
Las siguientes Preparaciones se prepararon de acuerdo con el método descrito para la Preparación 59 mediante el uso de la anilina adecuada y un heterociclo como se describe más adelante. Los residuos de la reacción crudos se purificaron como se indicó anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes Métodos de purificación (PM):

Método de purificación A: Cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-7 % en EtOAc.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
5 10 15	61  	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ): $\delta$ ppm 7,10 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J$ = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).  HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219,1246, encontrado 219,1252. Con el uso de 4-bromo-2-metoxianilina y 3,4-dimetil-triazol.
20 25	62  	LCMS (ESI) $R_t$ = 1,07 minutos, MS $m/z$ 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Con el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)anilina y 4-metil-4H-1,2,4-triazol. PMA.

30 Preparación 63

35 3-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol

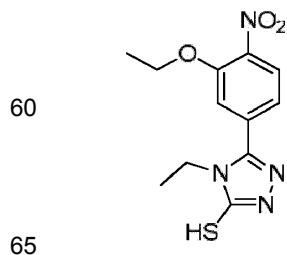


45 A una suspensión fría (0 °C) de 5-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (Preparación 64, 1,0 g, 3,40 mmol) en DCM (11,5 ml) se añadió una solución de peróxido de hidrógeno al 35 % (1,0 ml, 10,19 mmol) en ácido acético (4,67 ml, 82 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se añadió DCM (12 ml), seguido por NaOH 1 M para obtener un pH neutro. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron *al vacio*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con MeOH al 0-10 % en DCM para producir el compuesto del título (410 mg, 46 %).

50  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,73 (s, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J$  = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 4,24 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,47 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H).  
HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,1619, encontrado 410,1640

Preparación 64

55 5-(3-etoxi-4-nitrofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol

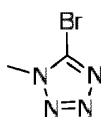


65

A una solución de 3-etoxi-4-nitrobenzohidrazida (Preparación 57, 1,5 g, 6,66 mmol) en THF (32 ml) se añadió isotiocianato de etilo (1,0 ml, 11,32 mmol), seguido por trietilamina (0,11 ml, 0,799 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. El isotiocianato de etilo (2 ml, 22,64 mmol) añadido y la reacción se agitaron durante otras 24 horas. El isotiocianato de etilo (2 ml, 22,64 mmol) añadido y la reacción se agitaron durante otras 72 horas. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se volvió a disolver en NaOH 1 M (15 ml). La reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. La reacción se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La capa combinada orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título (1,0 g, 51 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,29 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).  
HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 295,0865, encontrado 295,0857

## Preparación 65

5-bromo-1-metil-1*H*-tetrazol

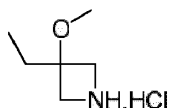
Una suspensión de bromuro de zinc (1,20 g, 5,33 mmol) y 1-metil-1*H*-tetrazol-5-tiol (302 mg, 2,60 mmol) en AcOH (6 ml) se calentó a 40 °C. Cuando estuvo homogéneo, se añadió AcOOH (39 % p/p en AcOH, 2,65 ml, 15,64 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua, se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sólido) hasta alcanzar un pH de 6/7 y la solución resultante se extrajo con EtOAc. Las orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 1 M, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título (276 mg, 65 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 4,10 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 162,9619, encontrado 162,9640.

## Preparación 66

## Clorhidrato de 3-etil-3-metoxiazetidina



Una solución de 1-benzhidril-3-etil-3-metoxiazetidina (Preparación 68, 340 mg, 1,208 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml), se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (175 μl, 1,628 mmol) a 0 °C y después se llevó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró *al vacío*, se volvió a disolver en MeOH (8 ml) y se llevó a reflujo durante 1,5 horas. La solución se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (8 ml) y se lavó con ciclohexano dos veces. La capa acuosa se concentró *al vacío* y se co-evaporó con EtOH (tres veces) y DCM (dos veces) para producir el compuesto del título (173 mg, 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,29 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 3,83 (br s, 2H), 3,73 (br s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,84 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

La siguiente Preparación se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 66 mediante el uso de la azetidina adecuada como se describe más adelante. El residuo crudo de la reacción se purificó como se indicó anteriormente.

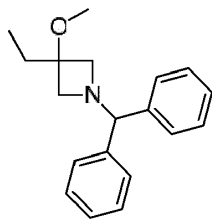
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
67	Clorhidrato de 3-metil-3-etoxiazetidina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9,25 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,39 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
		Con el uso de 1-benzhidril-3-etoxi-3-metilazetidina (Preparación 69).

## Preparación 68

## 1-benzhidril-3-etil-3-metoxiazetidina

5

10



15

20

Una solución de 1-benzhidril-3-etilazetidín-3-ol (Preparación 70, 490 mg, 1,833 mmol) en DMF (10 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con hidruro de sodio (60 % p/p en aceite mineral, 115 mg, 2,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, se trató con yoduro de metilo (150 µl, 2,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-5 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (347 mg, 67 %).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,48-7,42 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,88 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calcul. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 282,1858, encontrado 282,1860.

25

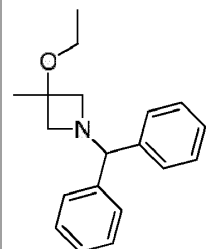
La siguiente Preparación se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 68 mediante el uso del azetidínol y el reactivo alquilante adecuados como se describe más adelante. El residuo crudo de la reacción se purificó como se indicó anteriormente.

30

35

40

45

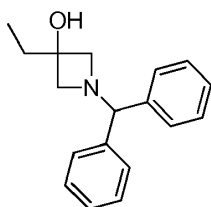
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
69	1-benzhidril-3-etoxi-3-metilazetidina	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ ppm 7,47-7,39 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,37
		(q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
		HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calcul. para C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> NO [M+H] <sup>+</sup> 282,1858, encontrado 282,1845.
		Con el uso de 1-benzhidril-3-metilazetidín-3-ol ( <b>Preparación 71</b> ) y bromuro de etilo a temperatura ambiente durante 18 horas.

## Preparación 70

## 1-benzhidril-3-etilazetidín-3-ol

50

55



60

65

Una solución de 1-benzhidrilazetidín-3-ona (500 mg, 2,107 mmol) en THF (10 ml) se trató con EtMgCl (2 M en THF, 2,2 ml, 4,40 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc al 0-20 % en ciclohexano para producir el compuesto del título (492 mg, 87 %).



## ES 2 739 148 T3

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,50-7,37 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,23 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 2,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,83 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  
 HRMS (ESI) MS  $m/z$  calcul. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  268,1701, encontrado 268,1699.

5 La siguiente **Preparación** se preparó de acuerdo con el método descrito para la **Preparación 70** mediante el uso del reactivo de magnesio adecuado como se describe más adelante. El residuo crudo de la reacción se purificó como se indicó anteriormente.

10

15

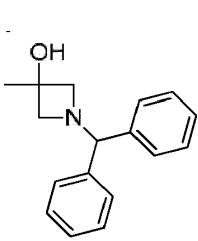
20

25

30

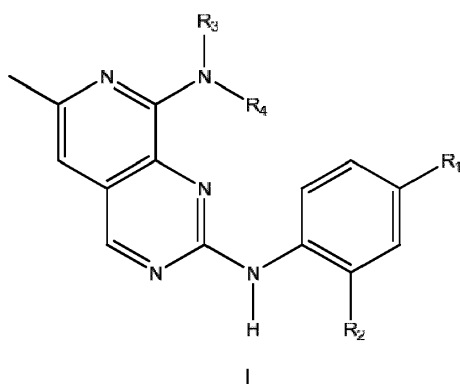
35

40

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
71	1-benzhidril-3-metilazetidín-3-ol	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ ppm 7,48-7,36 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 1,97 (br s, 1H), 1,54 (s, 3H). HRMS (ESI) MS $m/z$ calcul. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,1545, encontrado 254,1553.
		Con el uso de $\text{MeMgBr}$ (3 M en $\text{Et}_2\text{O}$ )

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I mostrado a continuación:



en donde:

R<sub>1</sub> se selecciona de:

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OR<sub>a</sub>, C(O)R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>a</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)OR<sub>a</sub>, C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)C(O)R<sub>a</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>a</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, o N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>,

en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, OR<sub>c</sub>, C(O)R<sub>c</sub>, C(O)OR<sub>c</sub>, OC(O)R<sub>c</sub>, N(R<sub>d</sub>)OR<sub>c</sub>, C(O)N(R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>, N(R<sub>d</sub>)C(O)R<sub>c</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>c</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>, o N(R<sub>d</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, en donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>k</sub>R<sub>l</sub>, OR<sub>k</sub>, C(O)R<sub>k</sub>, C(O)OR<sub>k</sub>, OC(O)R<sub>k</sub>, N(R<sub>l</sub>)OR<sub>k</sub>, C(O)N(R<sub>l</sub>)R<sub>k</sub>, N(R<sub>l</sub>)C(O)R<sub>k</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>k</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>l</sub>)R<sub>k</sub>, o N(R<sub>l</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>k</sub>, en donde R<sub>k</sub> y R<sub>l</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, NR<sub>m</sub>R<sub>n</sub>, OR<sub>m</sub>, C(O)R<sub>m</sub>, C(O)OR<sub>m</sub>, OC(O)R<sub>m</sub>, N(R<sub>n</sub>)OR<sub>m</sub>, C(O)N(R<sub>n</sub>)R<sub>m</sub>, N(R<sub>n</sub>)C(O)R<sub>m</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>m</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>n</sub>)R<sub>m</sub>, o N(R<sub>n</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>m</sub>, en donde R<sub>m</sub> y R<sub>n</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

(ii) un grupo -C(O)N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>f</sub>)R<sub>e</sub>-;

en donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo que se sustituye opcionalmente con halo o (1-2C)alcoxi;

o R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, OR<sub>g</sub>, C(O)R<sub>g</sub>, C(O)OR<sub>g</sub>, OC(O)R<sub>g</sub>, N(R<sub>h</sub>)OR<sub>g</sub>, C(O)N(R<sub>h</sub>)R<sub>g</sub>, N(R<sub>h</sub>)C(O)R<sub>g</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>h</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>h</sub>)R<sub>g</sub>, o N(R<sub>h</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, en donde R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-3C)alcoxi o (1-3C)fluoroalcoxi; y

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, 6 o 7 miembros,

en donde dicho anillo se fusiona opcionalmente a otro anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo fenilo para formar un sistema heterocíclico bicíclico, o

unido a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos; y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, C(O)OR<sub>i</sub>, OC(O)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)OR<sub>i</sub>, C(O)N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, N(R<sub>j</sub>)C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>j</sub>)R<sub>i</sub>, o N(R<sub>j</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>i</sub>, en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste;

con la condición de que dicho compuesto no sea

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ , o  $S(O)_qR_c$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

o en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ , o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

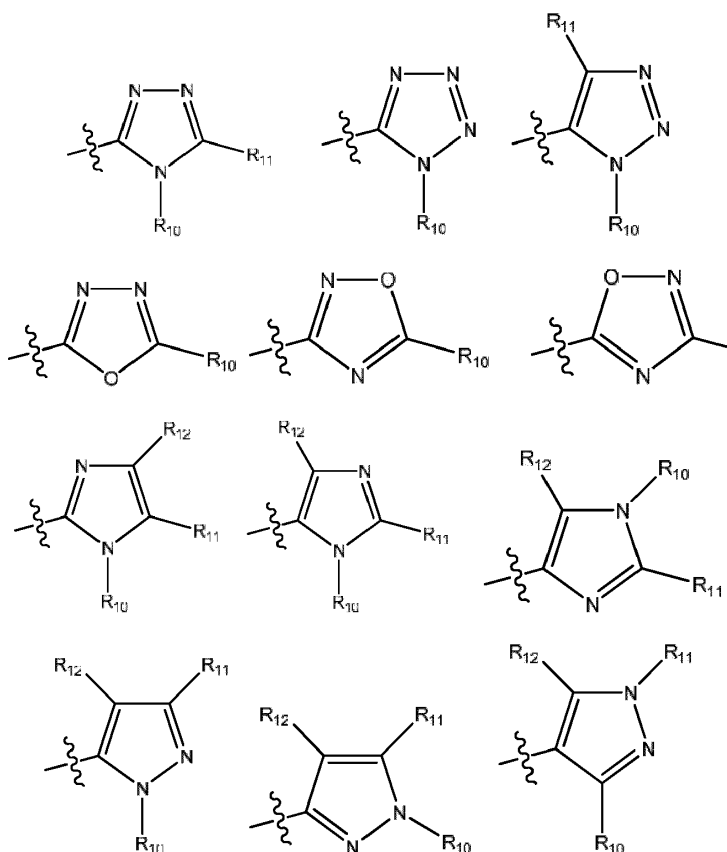
(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e$  o  $-S(O)_2N(R_f)R_e$ ;

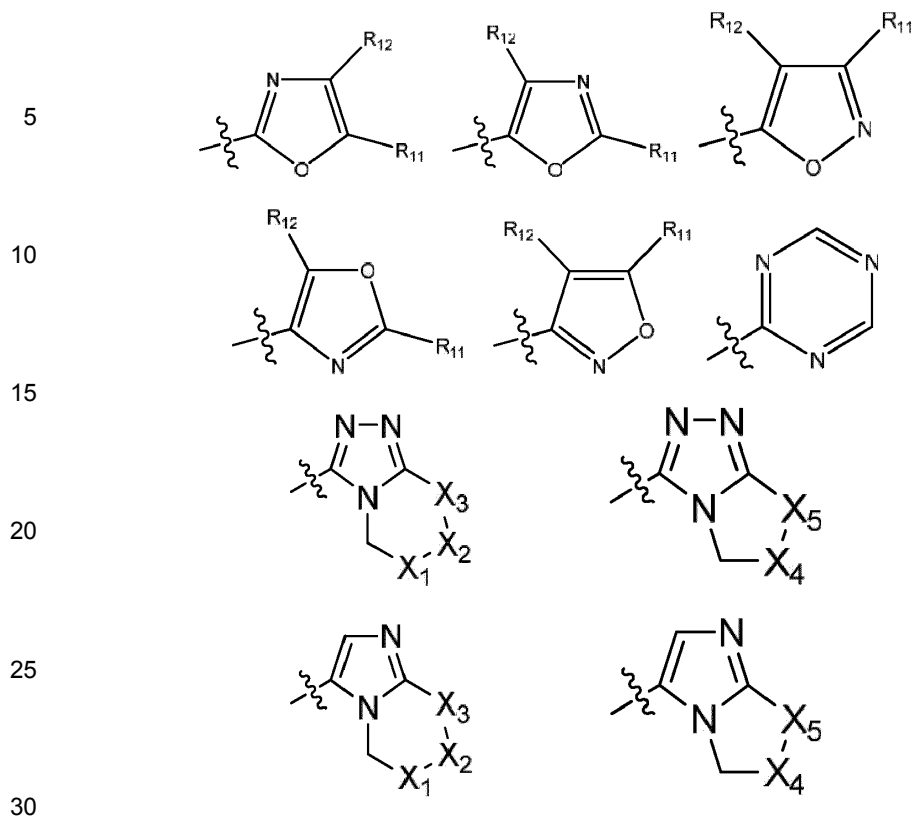
en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo que se sustituye opcionalmente con halo o (1-2C)alcoxi;

o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ ,  $OR_g$ ,  $C(O)R_g$ ,  $C(O)OR_g$ ,  $OC(O)R_g$ ,  $N(R_h)OR_g$ ,  $C(O)N(R_h)R_g$ ,  $N(R_h)C(O)R_g$ ,  $S(O)_pR_h$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_h)R_g$ , o  $N(R_h)SO_2R_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R_1$  se selecciona de:

(i) un heteroarilo de la fórmula:





en donde  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, ciano,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo; y uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  es O o  $NR_{13}$ , en donde  $R_{13}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi y (1-2C)alcoxi; y uno de  $X_4$  y  $X_5$  es O o  $NR_{14}$ , en donde  $R_{14}$  es hidrógeno o un grupo (1-2C)alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi y (1-2C)alcoxi; o

(ii) un grupo  $-C(O)N(R_f)R_e$ - o  $-S(O)_2N(R_f)R_e$ ;

en donde  $R_e$  y  $R_f$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo;

o  $R_e$  y  $R_f$  se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-2C)alquilo,  $NR_gR_h$ , u  $OR_g$ , en donde  $R_g$  y  $R_h$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-2C)alquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R_1$  es un anillo triazol o imidazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ ,

en donde  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $N(R_d)OR_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_qR_c$  (donde q es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ , o  $N(R_d)SO_2R_c$ , en donde  $R_c$  y  $R_d$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde el sistema de anillos fusionados se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo,  $NR_kR_l$ ,  $OR_k$ ,  $C(O)R_k$ ,  $C(O)OR_k$ ,  $OC(O)R_k$ ,  $N(R_l)OR_k$ ,  $C(O)N(R_l)R_k$ ,  $N(R_l)C(O)R_k$ ,  $S(O)_pR_k$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_k)R_l$ , o  $N(R_k)SO_2R_l$ , en donde  $R_k$  y  $R_l$  se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier porción alquilo presente en el grupo sustituyente se sustituye, además, opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, NR<sub>m</sub>R<sub>n</sub>, OR<sub>m</sub>, C(O)R<sub>m</sub>, C(O)OR<sub>m</sub>, OC(O)R<sub>m</sub>, N(R<sub>n</sub>)OR<sub>m</sub>, C(O)N(R<sub>n</sub>)R<sub>m</sub>, N(R<sub>n</sub>)C(O)R<sub>m</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>m</sub> (donde q es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>n</sub>)R<sub>m</sub>, o N(R<sub>n</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>m</sub>, en donde R<sub>m</sub> y R<sub>n</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo.

5

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sub>2</sub> se selecciona de cloro, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi.

10

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sub>2</sub> es etoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico unido a nitrógeno, de 4, 5, o 6 miembros,

15

en donde dicho anillo se une opcionalmente a través de un átomo de carbono espiro a otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros para formar un sistema de anillos espiro bicíclicos;

y en donde el sistema de anillos heterocíclicos, anillos bicíclicos o el sistema de anillos espiro bicíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, (1-4C)alquilo, NR<sub>i</sub>R<sub>j</sub>, OR<sub>i</sub>, C(O)R<sub>i</sub>, S(O)<sub>q</sub>R<sub>i</sub> (donde q es 0, 1 o 2), en donde R<sub>i</sub> y R<sub>j</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo.

20

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto es cualquiera de los siguientes:

25

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo;

30

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-ol;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

35

1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidín-4-carbonitrilo;

1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

8-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

40

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxipiperidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

45

8-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

8-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

50

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidín-4-ol;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilpirrolidín-3-ol;

55

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)pirrolidín-3-carbonitrilo;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxipirrolidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilpirrolidín-3-carbonitrilo;

60

8-(2,2-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(3-(trifluorometil)azetidín-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(pirrolidín-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

65

*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-etilazetidín-3-ol;

- 8-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-etilpiperidino-4-carbonitrilo;
- 5 8-(3-etoxi-3-metilazetidid-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-etil-3-metoxiazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
8-(3-etoxi-3-etilazetidid-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-isopropil-3-metoxiazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 10 8-(3-etoxi-3-isopropilazetidid-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-etilazetidid-3-carbonitrilo;
- 15 1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-isopropilazetidid-3-carbonitrilo;  
1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-2,2,3-trimetilazetidid-3-carbonitrilo;
- 20 *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoksi-2,2-dimetilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoksi-2,2,3-trimetilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 25 1-(2-((2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-2,2-dimetilazetidid-3-carbonitrilo;  
8-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 30 4-etil-1-(2-((2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;  
8-(3-etoxi-3-metilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 35 8-(3-etil-3-metoxiazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
8-(3-etoxi-3-etilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
8-(3-isopropil-3-metoxiazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 40 8-(3-etoxi-3-isopropilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
3-etil-1-(2-((2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)azetidid-3-carbonitrilo;
- 45 3-isopropil-1-(2-((2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)azetidid-3-carbonitrilo;  
1-(2-((2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-2,2,3-trimetilazetidid-3-carbonitrilo;
- 50 8-(3-metoksi-2,2-dimetilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
8-(3-metoksi-2,2,3-trimetilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 55 1-(2-((2-metoksi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-2,2-dimetilazetidid-3-carbonitrilo;  
8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 60 1-(2-((2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
8-(3-metoksi-3-metilazetidid-1-il)-*N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 65 *N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-8-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 1-(2-((2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidid-3-carbonitrilo;  
*N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- N*-(2-metoksi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-(difluorometoksi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 1-(2-((2-(difluorometoksi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;

- N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 5 *N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 10 1-(2-((2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidid-3-carbonitrilo;  
*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-(difluorometoxi)-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 15 8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-*N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
*N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 20 *N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 25 *N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidid-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 30 *N*-(4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-*N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;
- 35 *N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 40 *N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidid-3-carbonitrilo;  
*N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 45 *N*-(2-etoxi-4-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 50 1-(2-((4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 55 *N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 60 1-(2-((4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidid-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;
- 65 *N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
1-(2-((4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;

- N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 5 *N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 10 1-(2-((4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetid-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(4,5-dimetil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 15 8-(3,3-dimetilazetid-1-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
 8-(3-metoxi-3-metilazetid-1-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 20 *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 25 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetid-3-carbonitrilo;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 30 *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 35 *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 40 1-(2-((4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetid-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 45 *N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetid-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 50 *N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 55 1-(2-((4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetid-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 60 8-(3,3-dimetilazetid-1-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
 65 8-(3-metoxi-3-metilazetid-1-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;



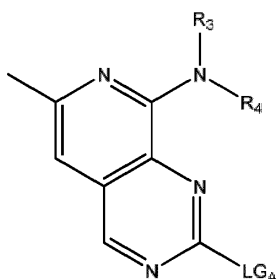
- 5 *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-  
 carbonitrilo;  
*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 10 *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-  
 carbonitrilo;  
 15 *N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 20 1-(2-((4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-  
 carbonitrilo;  
*N*2-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-*N*8-((3-metil-tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-  
 diamina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 25 *N*2-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-*N*8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
 30 *N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 35 1-(2-((4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-  
 carbonitrilo;  
 40 *N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 45 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-  
 carbonitrilo;  
*N*2-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-*N*8-((3-metil-tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-  
 diamina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 50 *N*2-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-*N*8-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-metoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-  
 amina;  
 8-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo;  
 55 *N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
 60 1-(2-((4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)amino)-6-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-il)-3-metilazetidín-3-carbonitrilo;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-(4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)-2-etoxifenil)-6-metil-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina;

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.

65

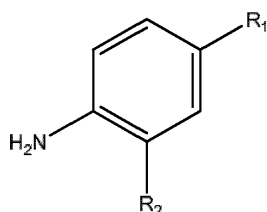
9. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, para usar en la terapia.
- 5 10. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de este, para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
11. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, para usar en el tratamiento del cáncer.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, en mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste, como se reivindicó en la reivindicación 1, el método comprende lo mismo:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula A:



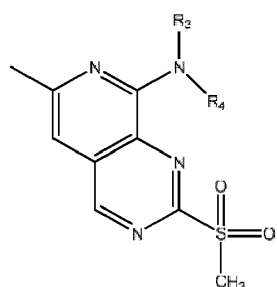
Fórmula A

en donde  $R_3$  y  $R_4$  son como se definió en la reivindicación 1, y  $LG_A$  es un grupo saliente adecuado; con un compuesto de la fórmula B:



Fórmula B

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió en la reivindicación 1; o b) reaccionar un compuesto de fórmula C:

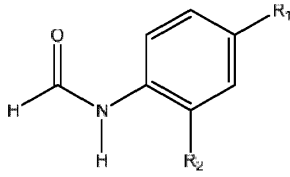


Fórmula C

en donde  $R_3$  y  $R_4$  son como se definió en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula B como se definió anteriormente en la presente, o un compuesto de fórmula D:

5

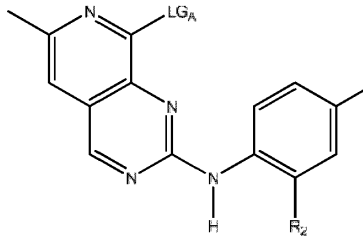


10

Fórmula D

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió en la reivindicación 1; o  
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula E:

15



20

25

Fórmula E

en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió en la reivindicación 1, y  $LG_A$  es un grupo saliente adecuado como se definió  
anteriormente en la presente descripción;  
con un compuesto de la fórmula F:

30



Fórmula F

35

y  
d) opcionalmente después de esto, y si fuera necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptables de éste.