



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 796 175**

⑮ Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2016 PCT/JP2016/084944**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17090719**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2016 E 16868662 (4)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3381916**

⑮ Título: **Compuesto de pirimidina condensado o sal del mismo**

⑩ Prioridad:

27.11.2015 JP 2015232273

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.11.2020

⑯ Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP

⑯ Inventor/es:

MINAMIGUCHI, KAZUHISA;
OKAJIMA, SHIGEO;
ASAI, TAKAHIRO;
ASAI, MASANORI y
OGINO, YOSHIO

⑯ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 796 175 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

Compuesto de pirimidina condensado o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirimidina condensado que es útil como agente farmacéutico, en particular, un agente antiandrogénico o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que los contiene.

10

Técnica antecedente

El cáncer de próstata es el cáncer con mayor incidencia en los hombres en los países occidentales, y es la segunda causa principal de muerte por cáncer. En Japón, según la occidentalización en lo que respecta a las preferencias alimentarias y el envejecimiento de la población humana, el número de pacientes con cáncer de próstata también aumenta con los años. En general, la proliferación de células de cáncer de próstata es estimulada por los andrógenos. Como tal, para el tratamiento del cáncer de próstata progresivo irresecable, los pacientes son tratados con castración quirúrgica o química y/o administración de un agente antiandrogénico que se denomina terapia de privación de andrógenos. Según la castración quirúrgica o química, los niveles de andrógenos circulantes en el cuerpo humano se reducen, de modo que la actividad de un receptor de andrógenos (en lo sucesivo en el presente documento puede denominarse AR) se reduce. A medida que se administra el agente antiandrogénico, se inhibe la unión de los andrógenos al AR, lo que da menor actividad de AR. Esas terapias son muy efectivas para el tratamiento en estadios tempranos de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se produce recurrencia del cáncer en unos años. Dicho cáncer de próstata recurrente se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

15

Como causa del cáncer de próstata resistente a la castración, ya se han notificado y confirmado amplificación y sobreexpresión del gen de AR (referencias no patentadas 1 y 2). Como resultado de la sobreexpresión de AR, el cáncer de próstata resistente a la castración exhibe una sensibilidad elevada incluso para andrógenos a una concentración ultrabaja, causada por el tratamiento de castración. Concretamente, según la sobreexpresión de AR, los AR se activan y producen proliferación del cáncer. La mutación en los AR también se ha notificado y confirmado como una causa del cáncer de próstata resistente a la castración (referencias no patentadas 3 a 5). Según una mutación en AR, los estrógenos o el propio agente antiandrogénico, que se usan actualmente pueden funcionar como agonistas de AR, además de los andrógenos.

30

35 La bicalutamida es el agente antiandrogénico más usado y muestra un efecto inhibidor en el cáncer de próstata sensible a hormonas como antagonista de AR. Sin embargo, el agente antiandrogénico que incluye bicalutamida, que se usa para la terapia de privación de andrógenos, no tiene efectividad contra el cáncer de próstata resistente a la castración. La razón principal es que, como los AR se sobreexpresan en el cáncer de próstata resistente a la castración, no se muestra actividad antagonista de AR completa y se muestra actividad agonista de AR (referencias no patentadas 6 y 7). Como tal, para la inhibición de los AR sobreexpresados en el cáncer de próstata resistente a la castración, es necesario un agente antiandrogénico que tenga una actividad antagonista de AR más potente que un agente antiandrógeno usado actualmente y que no tenga una actividad agonista de AR. Además, como el agente antiandrogénico también tiene un efecto de reducción de la expresión de AR, puede ser un agente terapéutico más efectivo para el cáncer de próstata resistente a la castración (referencia no patentada 8).

40

45

50

55

60

65

En la técnica relacionada, se ha indicado que la 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina que tiene una estructura de pirimidina condensada es un inhibidor del receptor vanilloide 1 (VR1) (referencias de patentes 1 a 3). En la referencia de patentes 1, se desvela un compuesto de bicicloheteroarilamina útil para el tratamiento del dolor, la hiperalgesia inflamatoria, la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria basado en la inhibición del receptor VR1. Además, en la referencias de patentes 2 y 3, se desvela un compuesto de bicicloheteroarilamina útil para el tratamiento de, por ejemplo, el dolor inflamatorio, y se describen datos experimentales para la hiperalgesia térmica. Sin embargo, no se ha descrito un compuesto que tenga cianobenceno en la posición 7 de la 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina en ninguna de esas publicaciones de patentes 1 a 3. Además, no hay descripciones con respecto a los datos relacionados con un efecto antitumoral y la actividad antagonista de AR o la actividad de reducción de la expresión de AR no se describe en absoluto.

Lista de citas

60 **Referencias de patentes**

Referencia de patente 1: WO 2006/062981
 Referencia de patente 2: WO 2005/066171
 Referencia de patente 3: WO 2006/118598

65

Referencias no patentadas

Referencia no patentada 1: Koivisto P et al., "Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer", *Cancer Res* 57: 314-319, 1997

Referencia no patentada 2: Gregory CW et al., "Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen", Cancer Res 61: 2892-2898, 2001

Referencia no patentada 3: Taplin ME et al., "Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer", N Engl J Med 332: 1393-1398, 1995

Referencia no patentada 4: Zhao XY et al., "Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor", *Nat Med* 6: 703-706, 2000

Referencia no patentada 5: Tan J et al., "Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells", Mol

Endocrinol 11: 450-459, 1997
Referencia no patentada 6: Charlie D Chen et al., "Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy",

Nature Medicine 10:33-39, 2004
Referencia no patentada 7: Takahito Hara et al., "Novel Mutations of Androgen Receptor: A Possible Mechanism"

of Bicalutamide Withdrawal Syndrome", Cancer Res 63: 149-153, 2003
Referencia no patentada 8: H. Matsumoto et al., "An evaluation of clusterin antisense inhibitor OGX-011 in

combination with the second-generation antiandrogen MDV3100 in a castrate-resistant prostate cancer model", *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; res. 4502)

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

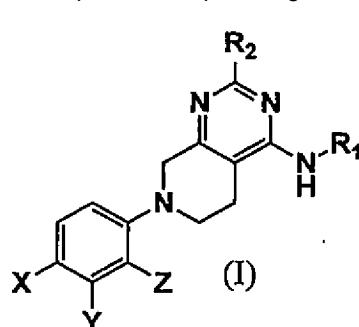
25 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de pirimidina condensada, que tiene una actividad antagonista para los AR sobreexpresados en el cáncer de próstata resistente a la castración más fuerte que un agente antiandrogénico que actualmente se prescribe, tal como bicalutamida, no muestra una actividad agonista para AR y tiene actividad de reducción de la cantidad de expresión de AR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos, los inventores de la presente invención descubrieron un nuevo grupo de compuestos que tienen 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidina, que es un compuesto de pirimidina condensada, como estructura básica, un grupo representado por -NHR₁ en la posición 4 y cianobenceno o nitrobenceno en la posición 7. El grupo de compuestos tiene actividad antagonista pero no actividad agonista para AR, y, además de la efectividad para células en las que se expresan AR, tiene un potente efecto de inhibición de la proliferación celular para las células en las que se sobreexpresan AR. Además, el grupo de compuestos tiene, además de la actividad antagonista para AR, una actividad de reducción de la expresión de AR y muestra un efecto antitumoral en un modelo de ratón portador de cáncer con cáncer de próstata resistente a la castración. Como tal, los inventores de la presente invención descubrieron que el grupo de compuestos es eficaz como agente farmacéutico para tratar el cáncer y la presente invención se completa en consecuencia.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona lo siguientes aspectos [1] a [14].

45 Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona lo siguientes aspectos:



50 [en la fórmula.]

X representa un grupo ciano o un grupo nitro:

X representa un grupo cloro o un grupo nitró, Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃;

Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃;

R₁ representa un atomo de halogeno, un atomo de halogeno en un grupo de quin C₁₋₃.

Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, en el que Ra y Rb pueden enlazarse entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo arilo C₆₋₁₄ o el grupo heteroarilo; y

5 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo ciano, en el que

Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo aloxicarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe;

10 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

15 Rc representa un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo o un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido o un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con Rf;

cada uno de Rd y Re representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg, o el NRdRe del -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe puede formar un anillo;

20 Rf representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo aloxicarbonilo C₁₋₆ o un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆;

25 Rg representa un grupo alquiltriazolilo C₁₋₆, un grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo, un grupo halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ o un grupo aloxicarbonilamino C₁₋₆; y

n representa un número entero de 0 a 3 (con la condición de que si X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, R₂ es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno, R₁ es un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, y Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, entonces Ra es

30 un grupo hidroxi-heterocicloalquilo,

un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc (en el que, Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, aloxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆),

35 un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf (en el que, Rf es como se ha descrito anteriormente),

un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃,

un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,

40 un grupo cicloheteroalquilo bicíclico, o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, n, Rd y Re son como se han descrito anteriormente, con la condición de que si uno de Rd y Re es un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con alquiltriazolilo C₁₋₆, halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, oxadiazolilo o halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃, entonces el otro no es un átomo de hidrógeno)])

45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

50 [3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano.

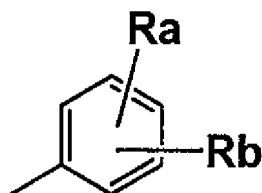
[4] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo.

55 [5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

[6] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es un grupo fenilo sustituido con el Ra y el Rb, un grupo piridinilo sustituido con el Ra y el Rb, o un grupo piridazinilo sustituido con el Ra y el Rb.

60 [7] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, mesilo, *terc*-butoxicarbonilo o metilo.

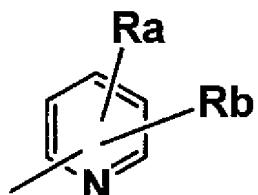
65 [8] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



(en la fórmula, Ra representa un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con el Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con el Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃ o un grupo heterocicloalquilo bicíclico, y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o

Ra es el grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, y Rb es un grupo alquilo C₁₋₃, y el Ra y Rb están enlazados entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos);

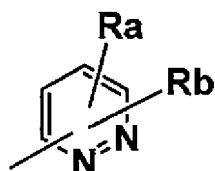
10



(en la fórmula,

15

Ra representa un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo o el -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe, y Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno); y



20

(en la fórmula,

Ra representa el -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe, y Rb representa un átomo de hidrógeno).

25

[9] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

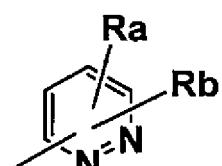
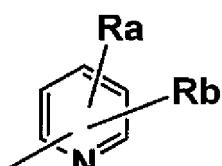
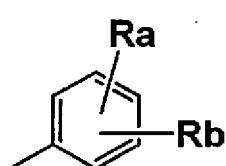
X representa un grupo ciano o un grupo nitro;

Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃;

30

Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:



35

r un grupo ciano;

Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe;

40

Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos; Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con Rf;

cada uno de Rd y Re representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg;

5 o NRdRe forma un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros;
Rf representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alcoxcarbonilo C₁₋₆ o un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆;
Rg representa un grupo alcoxcarbonilamino C₁₋₆; y
n representa un número entero de 0 o 1.

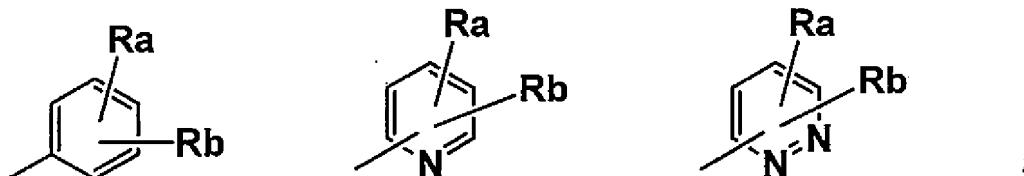
10 [10] El compuesto de acuerdo con [9] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X representa un grupo ciano o un grupo nitrógeno;

Y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo;

15 Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:



20 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano;

Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, mesilo o metilo;

25 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi;

o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un grupo isoindolinilo o grupo tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir junto con el anillo en el que están sustituidos;

30 uno de Rd y Re representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo *terc*-butoxi o un grupo etilo sustituido con *terc*-butoxicarbonilamino, y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

o NRdRe forma azepano; y

n es 0.

35 [11] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (48):

(1) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida;

40 (2) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida;

(3) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida;

(4) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida;

(5) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylnicotinamida;

45 (6) 4-(4-((5-azepano-1-carbonil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(7) N-(*terc*-butoxi)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;

(8) (2-(6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo;

(9) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridazin-3-carboxamida;

(10) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylpiridazin-3-carboxamida;

55 (11) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)piridazin-3-carboxamida;

(12) N-ethyl-2-fluoro-6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;

(13) 2-(6-((7-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;

60 (14) 2-(6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-

- 2-ol;
- (15) 2-(6-((7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
- (16) 2-(6-((7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
- (17) 2-(6-((7-(3-bromo-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
- (18) 2-(6-((7-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
- (19) 2-(6-((7-(3-isopropoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
- (20) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metilbenzonitrilo;
- (21) N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (22) 7-(3-cloro-4-nitrofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (23) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metoxibenzonitrilo;
- (24) 6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridazin-3-carboxamida;
- (25) N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (26) 4-(4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (27) 4-(4-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (28) 4-(4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
- (29) 5-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo;
- (30) 4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (31) N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (32) 7-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo;
- (33) N-(3-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (34) N-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (35) 2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
- (36) 7-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo;
- (37) 2-cloro-4-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
- (38) 2-cloro-4-(4-((4-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
- (39) 1-(4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxy)propil)piperazin-1-il)etanona;
- (40) N-(3-cloro-4-(3-(4-(metsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (41) N-(3-cloro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- (42) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-clorofenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
- (43) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
- (44) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (45) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxy)propil)piperazin-1-il)etanona;
- (46) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxy)propil)piperazin-1-il)etanona;
- (47) 7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-((4-metoxifenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo; y
- (48) 4-(4-((4-metoxifenil)amino)-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.
- [12] Un agente antiandrogénico que comprende, como principio activo, el compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [13] Un agente antitumoral que comprende, como principio activo, el compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [14] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Efectos de la invención

5 El nuevo compuesto de pirimidina condensada de la presente invención o una sal del mismo muestra una actividad antagonista contra un receptor de andrógenos (AR) y es eficaz para un trastorno relacionado con activación de AR. Los ejemplos de un trastorno relacionado con la activación de AR incluyen tumores, enfermedad ósea metastásica, hiperplasia prostática, acné común, seborrea, hipertricosis, alopecia androgenética, pubertad precoz y síndrome virilizante. Los ejemplos del tumor incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de páncreas y cáncer hepatocelular.

10 **Descripción de realizaciones**

Como se describe en el presente documento, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilo C₁₋₆" indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo *terc*-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo y un grupo t-hexilo, y es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo sec-butilo o un grupo *terc*-butilo. Además, como se describe en el presente documento, el "grupo alquilo C₁₋₄" y el "grupo alquilo C₁₋₃" indican cada uno un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono entre los "grupos alquilo C₁₋₆" mencionados anteriormente.

Como se describe en el presente documento, el "grupo alquinilo C₂₋₆" indica un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo etinilo y un grupo propinilo, y es preferiblemente un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo propinilo. El "grupo alquinilo C₂₋₄" como se describe en el presente documento indica un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono entre los "grupos alquilo C₁₋₆" mencionados anteriormente.

Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alquilo C₁₋₃" indica el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente que está sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno que se han descrito anteriormente. Los ejemplos del "grupo halogeno-alquilo C₁₋₃" incluyen un grupo fluoro-alquilo C₁₋₃ o un grupo cloro-alquilo C₁₋₃, tal como un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo monofluoro-n-propilo, un grupo perfluoro-n-propilo y un grupo perfluoroisopropilo, y es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

40 Como se describe en el presente documento, el "grupo arilo C₆₋₁₄" indica un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antracenilo, un grupo fenantrilo y un grupo fluorenilo, y es preferiblemente un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente un grupo fenilo.

45 Como se describe en el presente documento, el "grupo heteroarilo" indica un grupo aromático, monocíclico o policíclico, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre uno cualquiera de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolinilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzo[b]tienilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzotiazolilo y un grupo benzoxazolilo. El grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo monocíclico aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; más preferiblemente un grupo aromático monocíclico que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno; e incluso más preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirimidinilo.

55 Como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" indica el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente que está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo. Los ejemplos del "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-etilo, un grupo 1,2-dihidroxi-etilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 1,2-dihidroxipropilo, un grupo 1,2,3-trihidroxipropilo, un grupo 1-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo y un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo. El grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo.

65 Como se describe en el presente documento, el "grupo amino-alquilo C₁₋₆" es el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente sustituido con 1 a 3 grupos amino, preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente

sustituido con 1 a 3 grupos amino. Los ejemplos del "grupo amino-alquilo C₁₋₆" incluyen un grupo aminometilo, un grupo 1-aminoetilo, un grupo 2-aminoetilo y un grupo 1-aminopropilo, y es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo amino, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con un grupo amino.

- 5 Como se describe en el presente documento, el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" indica un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo, y es preferiblemente un grupo ciclopropilo.
- 10 Como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇" indica el grupo cicloalquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente que está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo. Los ejemplos del "grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇" incluyen un grupo 1-hidroxiciclopropilo, un grupo 2-hidroxiciclopropilo, un grupo 1,2-dihidroxiciclopropilo, un grupo 1,2,3-tridroxiciclopropilo, un grupo 1-hidroxiciclobutilo, un grupo 1-hidroxiciclopentilo, un grupo 1-hidroxiciclohexilo o un grupo 4-hidroxiciclohexilo, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo hidroxilo.
- 15 Como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalquilo" indica un grupo alquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en lugar de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, entre los grupos alquilo cíclicos. Los ejemplos del "grupo heterocicloalquilo" incluyen un grupo aziridinilo, un grupo azetidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo azepanilo, un grupo diazepanilo, un grupo oxazepanilo y un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, y es preferiblemente un grupo alquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en lugar de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno.
- 20 Como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxi-heterocicloalquilo" indica el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo. Los ejemplos del "grupo hidroxi-heterocicloalquilo" incluyen un grupo oxetanilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, un grupo tetrahidrofuranoilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y un grupo piperidinilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y preferiblemente un grupo oxetanilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxi-oxetanilo), tal como un grupo 3-hidroxioxetan-3-ilo, y es preferiblemente un grupo alquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en lugar de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, que está sustituido con un grupo hidroxilo.
- 25 Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₆" indica un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilcarbonilo (acetilo), un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo n-butilcarbonilo y un grupo *terc*-butilcarbonilo, y preferiblemente un grupo metilcarbonilo (acetilo). El "grupo alquilcarbonilo C₁₋₃" como se describe en el presente documento indica un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono entre los "grupos alquilcarbonilo C₁₋₆" mencionados anteriormente.
- 30 Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆" indica un grupo carbonilo que tiene un grupo amino sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆" incluyen un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo n-propilaminocarbonilo, un grupo isopropilaminocarbonilo, un grupo n-butilaminocarbonilo y un grupo *terc*-butilaminocarbonilo, y es preferiblemente un grupo carbonilo que tiene un grupo amino sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 35 Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" indica un grupo sulfonilo sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo (mesilo), un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo y un grupo *terc*-butilsulfonilo, y es preferiblemente un grupo metilsulfonilo (mesilo). El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₃" como se describe en el presente documento indica un grupo sulfonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono entre los "grupos alquilsulfonilo C₁₋₆" mencionados anteriormente.
- 40 Como se describe en el presente documento, el "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" indica un grupo sulfonilo que tiene un grupo amino sustituido con uno de los grupos cicloalquilo C₃₋₇ mencionados anteriormente. Los ejemplos del "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" incluyen un grupo ciclopripilaminosulfonilo, un grupo ciclobutilaminosulfonilo o un grupo ciclopentilaminosulfonilo, y es preferiblemente un grupo ciclopripilaminosulfonilo.
- 45 Como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalquilsulfonilo" es un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos del "grupo heterocicloalquilsulfonilo" incluyen un grupo piperidin-1-ilsulfonilo, un grupo morfolinosulfonilo, un grupo 1,4-tioazepan-4-ilsulfonilo y un grupo 1,4-oxazepanilsulfonilo, y es preferiblemente un grupo sulfonilo sustituido con un grupo alquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en lugar de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

- Como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxi C₁₋₆" indica un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo 2-metilpropoxi (grupo isobutoxi), un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo n-hexiloxi y un grupo *t*-hexiloxi, y es preferiblemente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Además, como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxi C₁₋₄" y "grupo alcoxi C₁₋₃" indican cada uno un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono entre los "grupos alcoxi C₁₋₆" mencionados anteriormente.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆" indica un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo y un grupo *terc*-butoxicarbonilo, y es preferiblemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo. El "grupo alcoxicarbonilo C₁₋₃" como se describe en el presente documento indica un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono entre los "grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆" mencionados anteriormente.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃" indica el grupo alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente que está sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno que se han descrito anteriormente. Los ejemplos del "grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃" incluyen un grupo fluoro-alcoxi C₁₋₃ o un grupo cloro-alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2,2,-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo monofluoro-n-propoxi, un grupo perfluoro-n-propoxi y un grupo perfluoroisopropoxi, y es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 de los átomos de halógeno mencionados anteriormente, más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino sustituido con uno de los grupos alquilcarbonilo C₁₋₃ mencionados anteriormente, y el "grupo alquilcarbonilo C₁₋₃" indica un grupo carbonilo sustituido con el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente. Los ejemplos del "grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃" incluyen un grupo metilcarbonilamino y un grupo etilcarbonilamino, y es preferiblemente un grupo metilcarbonilamino.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆" indica un grupo amino sustituido con uno de los grupos alcoxicarbonilo C₁₋₆ mencionados anteriormente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo n-propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino, un grupo n-butoxicarbonilamino y un grupo *terc*-butoxicarbonilamino, y es preferiblemente un grupo *terc*-butoxicarbonilamino. Como se describe en el presente documento, el "grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino sustituido con uno de los grupos alcoxicarbonilo C₁₋₃ mencionados anteriormente.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino que está sustituido con un grupo halogeno-alcoxicarbonilo C₁₋₃, y el "grupo halogeno-alcoxicarbonilo C₁₋₃" indica un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente. Los ejemplos del "grupo halogeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃" incluyen un grupo trifluorometoxicarbonilamino, un grupo triclorometoxicarbonilamino, un grupo 2-fluoroetoxicarbonilamino, un grupo 2,2-difluoroetoxicarbonilamino o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino y es preferiblemente un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, más preferiblemente un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃" indica un grupo amino que está sustituido con un grupo halogeno-alquilcarbonilo C₁₋₃, y el "grupo halogeno-alquilcarbonilo C₁₋₃" indica un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente. Los ejemplos del "grupo halogeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃" incluyen un grupo trifluorometilcarbonilamino, un grupo triclorometilcarbonilamino, un grupo 2-fluoroetilcarbonilamino, un grupo 2,2-difluoroetilcarbonilamino o un grupo 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, y es preferiblemente un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, más preferiblemente un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo heterocicloalcanocarbonilo" indica un grupo carbonilo que está sustituido con el grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente. Los ejemplos del "grupo heterocicloalcanocarbonilo" incluyen un grupo piperidin-1-carbonilo, un grupo piperazin-1-carbonilo, un grupo azetidin-1-carbonilo o un grupo morfolin-4-carbonilo, y es preferiblemente un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene, en lugar de carbono, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre.
- Como se describe en el presente documento, el "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" indica un grupo pirazolilo que está sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ descrito anteriormente. Los ejemplos del "grupo alquilpirazolilo C₁₋₆" incluyen un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etyl-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-propil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, y es preferiblemente un grupo pirazolilo sustituido con un grupo

metilo.

Como se describe en el presente documento, el "grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" indica el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇ descrito anteriormente. Los ejemplos del "grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" incluyen un grupo (1-hidroxiciclopropil)metilo, un grupo (1-hidroxiciclobutil)metilo, un grupo 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo, un grupo (1,2-dihidroxiciclopropil)metilo y un grupo (1,2,3-trihidroxiciclopropil)metilo, y es preferiblemente un grupo (1-hidroxiciclopropil)metilo.

Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alquiltiazolilo C₁₋₃" indica un grupo tiazolilo sustituido con uno de los grupos halogeno-alquilo C₁₋₃ mencionados anteriormente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo 4-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, un grupo 5-(trifluorometil)tiazol-2-ilo, un grupo 4-(triclorometil)tiazol-2-ilo y un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo, y es preferiblemente un grupo tiazolilo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y es más preferiblemente un grupo tiazolilo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

Como se describe en el presente documento, el "grupo halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃" indica un grupo oxadiazolilo sustituido con uno de los grupos halogeno-alquilo C₁₋₃ mencionados anteriormente, los ejemplos del mismo incluyen un grupo 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 5-(2-fluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo y un grupo 4-(trifluorometil)-1,2,3-oxadiazol-5-ilo, y es preferiblemente un grupo oxadiazolilo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, más preferiblemente un grupo oxadiazolilo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

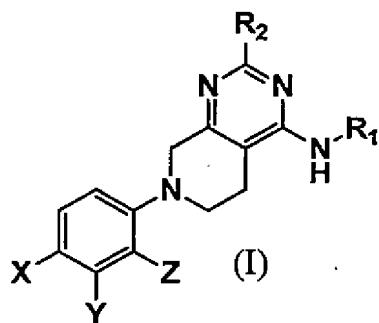
Como se describe en el presente documento, "su sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser cualquier sal en una forma farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen sales de ácidos minerales, tales como una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido nítrico y una sal de ácido fosfórico; y sales de ácidos orgánicos, tales como una sal de ácido acético, una sal de ácido propiónico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido succínico, una sal de ácido málico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido metanosulfónico, una sal de ácido p-toluenosulfónico y una sal de ácido trifluoroacético.

Como se describe en el presente documento, un grupo "puede estar sustituido" con un grupo sustituyente significa un estado en el que el grupo está sustituido con el grupo sustituyente o el grupo no está sustituido con el grupo sustituyente.

El compuesto de pirimidina condensada o su sal de la presente invención se caracteriza por que tiene un esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina y tiene un grupo representado por -NHR₁ (R₁ es como se define como a continuación) en la posición 4 y benceno sustituido con un sustituyente específico en la posición 7 del esqueleto, en el que el benceno tiene un grupo ciano o un grupo nitro en la posición 4 y un sustituyente específico Y (Y es como se define a continuación) en la posición 3. El compuesto de pirimidina condensada de la presente invención o una sal del mismo tiene una actividad antagonista para un receptor de andrógenos (AR) y exhibe un efecto antitumoral. Por otra parte, un compuesto que tiene, en lugar del esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, el esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina o 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina tampoco exhibe ni actividad antagonista de AR ni efecto antitumoral. Por otra parte, un compuesto en el que el benceno que tiene un grupo ciano o un grupo nitro en la posición 4 y un sustituyente Y en la posición 3 se reemplaza por otro ciano o nitrobenceno no exhibe los efectos mencionados anteriormente.

En las mencionadas referencias de patentes 1 a 3, se desvela un compuesto que tiene esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Sin embargo, en ninguna de las referencias de patentes 1 a 3, se desvela el compuesto que tiene un grupo representado por -NHR₁ (R₁ es como se define a continuación) en la posición 4 y cianobenceno o nitrobenceno en la posición 7 de la 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina. Además, la utilidad del compuesto de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina como agente antitumoral no se desvela en absoluto en las referencias de patentes 1 a 3 y no se sugiere el efecto del compuesto contra AR.

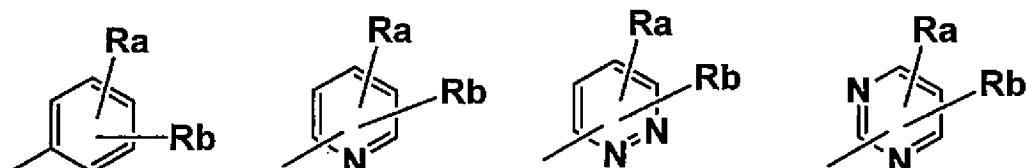
El compuesto de pirimidina condensado de la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula (I).

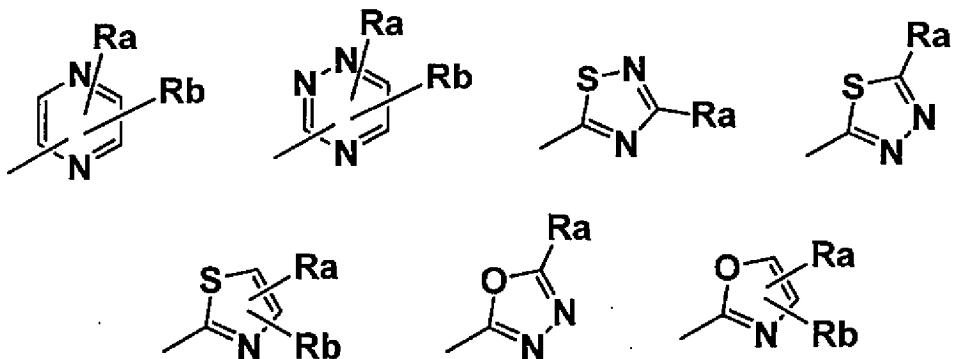


En la fórmula (I), X representa un grupo ciano o un grupo nitro.

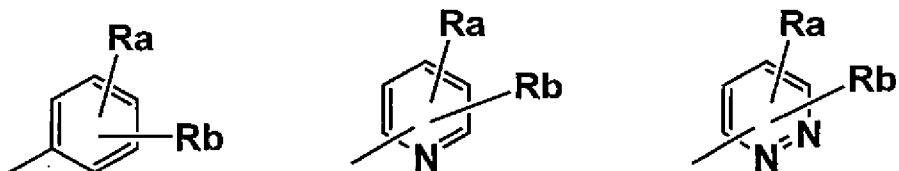
- 5 En la fórmula (I), Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃. Los ejemplos del "átomo de halógeno" representado por Y incluyen el átomo de halógeno mencionado anteriormente, y es preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo. Los ejemplos del "grupo halogeno-alquilo C₁₋₃" representado por Y incluyen el grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente, y es preferiblemente un grupo trifluorometilo. El "grupo alcoxi C₁₋₃" representado por Y es, por ejemplo, el grupo alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente, y es preferiblemente un grupo metoxi o un grupo isopropoxi. El "grupo alquilo C₁₋₃" representado por Y es, por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₃, y es preferiblemente un grupo metilo. En la fórmula (I), Y es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo.
- 10 15 En la fórmula (I), Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃. El "átomo de halógeno" representado por Z es, por ejemplo, el átomo de halógeno mencionado anteriormente, y es preferiblemente un átomo de flúor. El "grupo alquilo C₁₋₃" representado por Z es, por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₃. En la fórmula (I), Z es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 20 En la fórmula (I), R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo ciano. El "grupo alquilo C₁₋₃" representado por R₂ es, por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₃, y es preferiblemente un grupo metilo. En la fórmula (I), R₂ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano.
- 25 En la fórmula (I), R₁ representa un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb.
- 30 El grupo arilo C₆₋₁₄ de "grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb" con respecto a R₁ es el grupo arilo C₆₋₁₄ mencionado anteriormente, y es preferiblemente un grupo fenilo. El número de Ra sustituidos en el "grupo arilo C₆₋₁₄" es 1, y el número de Rb es 0, 1 o 2.
- 35 Con respecto a R₁, el "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" del "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb" se selecciona entre grupos heteroarilo monocíclicos de 5 o 6 miembros entre los grupos heteroarilo mencionados anteriormente. El "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" es preferiblemente un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y es más preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo triazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo oxadiazolilo, más preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo o un grupo tiadiazolilo, e incluso más preferiblemente un grupo piridinilo o un grupo piridazinilo. El número de Ra sustituidos en el "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" es uno, y el número de Rb es 0, 1 o 2.

En la fórmula (I), R₁ es preferiblemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:

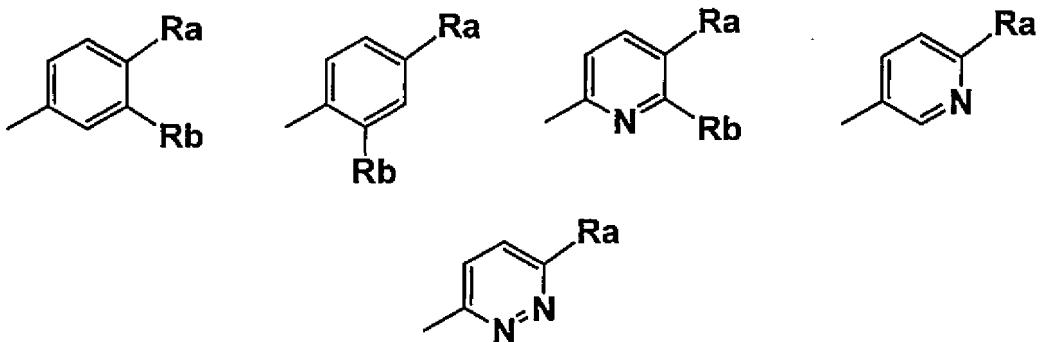




- 5 R₁ es más preferiblemente un grupo fenilo, grupo piridinilo o grupo piridazinilo sustituido con Ra y Rb, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:



- 10 R₁ es incluso más preferiblemente un grupo fenilo, grupo piridinilo o grupo piridazinilo sustituido con Ra y Rb, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:



15

Ra sustituido en R₁ en la fórmula (I) representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_c, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_f, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alcoxycarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe.

25

El "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" representado por Ra es el grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente, preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, y más preferiblemente un grupo etilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxi-etilo) o un grupo isopropilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxi-isopropilo). El número del grupo hidroxilo es preferiblemente 1. Más preferentemente, el "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" es un grupo 2-hidroxipropan-2-ilo.

30

El "grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇" representado por Ra es el grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente.

35

El "grupo hidroxi-heterocicloalquilo" representado por Ra es el grupo hidroxi-heterocicloalquilo mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo. El "grupo hidroxi-heterocicloalquilo" es más preferiblemente un grupo heterocicloalquilo monocíclico sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo e incluso más preferiblemente un grupo oxetanilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (grupo hidroxi-oxetanilo) e incluso más preferiblemente un grupo 3-hidroxioxetan-3-ilo.

40

El "grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_c" representado por R_a es el grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente que está sustituido con 0 a 3 R_e, y es preferiblemente el grupo alcoxi C₁₋₄ mencionado anteriormente que está sustituido con 0 a 3 R_c. El número de R_c es preferiblemente 0 o 1.

5 R_c representa un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo o un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido o un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f.

10 El "grupo pirazolilo, grupo triazolilo o grupo tetrazolilo que puede estar sustituido" representado por R_c es preferiblemente un grupo pirazolilo, grupo triazolilo o grupo tetrazolilo sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo pirazolilo, grupo triazolilo o grupo tetrazolilo no sustituido.

15 El "grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f" representado por R_c es un grupo piperazinilo sin sustituir o sustituido con un R_f. R_f en el "grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f" representado por R_c representa alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆. El "alquilo C₁₋₆" representa el alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo metilo. El "alquilcarbonilo C₁₋₆" representa el alquilcarbonilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente metilcarbonilo (acetilo). El "alquilsulfonilo C₁₋₆" representa el alquilsulfonilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente metilsulfonilo (mesilo). El "alcoxicarbonilo C₁₋₆" representa el alcoxicarbonilo C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente terc-butoxicarbonilo. El "alquilaminocarbonilo C₁₋₆" representa el alquilaminocarbonilo C₁₋₆ mencionado anteriormente. El número de R_f es 0 o 1.

20 El "grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_c" es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con un grupo piperazinilo no sustituido o un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con un grupo piperazinilo que está sustituido con acetilo, mesilo, terc-butoxicarbonilo o metilo, más preferiblemente un grupo metoxi, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo no sustituido, o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que está sustituido con acetilo, mesilo, terc-butoxicarbonilo o metilo.

25 El "grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_f" representado por R_a es el grupo amino-alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente sustituido con 0 a 3 R_f, y es preferiblemente un grupo amino-alquilo C₁₋₆ sin sustituir o N-sustituido con un R_f. El grupo amino-alquilo C₁₋₆ es preferiblemente un grupo amino-alquilo C₁₋₃. R_f en el "grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_f" es el mismo que R_f en el "grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f" mencionado anteriormente, y es preferiblemente un alcoxicarbonilo C₁₋₆. El "grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_f" es preferiblemente un grupo amino-alquilo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido con alcoxicarbonilo C₁₋₆.

30 El "grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃" representado por R_a es el grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo trifluorometoxi.

35 El "grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇" representado por R_a es el grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇ mencionado anteriormente.

El "grupo alquilsulfonilo C₁₋₃" representado por R_a es el grupo alquilsulfonilo C₁₋₃ mencionado anteriormente.

40 El "grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros" representado por R_a es un grupo sulfonilo sustituido con el grupo heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros mencionado anteriormente.

45 El "grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno" representado por R_a es el grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ mencionado anteriormente sustituido con 0 a 7 átomos de halógeno y es preferiblemente el grupo halogeno-alcoxicarbonilamino C₁₋₃ mencionado anteriormente.

50 El "grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno" representado por R_a es el grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ mencionado anteriormente sustituido con 0 a 7 átomos de halógeno y es preferiblemente el grupo halogeno-alquilcarbonilamino C₁₋₃ mencionado anteriormente.

55 El "grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" representado por R_a es un grupo carbonilo sustituido con el grupo heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros mencionado anteriormente que está sustituido con uno de los grupos hidroxi-alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente.

60 El "grupo heterocicloalquilo bicíclico" representado por R_a indica un grupo bicíclico entre los grupos heterocicloalquilo mencionados anteriormente y es preferiblemente un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo.

65 En el grupo representado por $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NRdRe}$ con respecto a R_a, cada uno de R_d y R_e representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇,

un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg. Como alternativa, NRdRe puede formar un anillo.

5 En el grupo representado por $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NRdRe}$ con respecto a Ra, n puede ser un número entero de 0 a 3 y es preferiblemente 0 o 1, más preferiblemente 0.

El "grupo alquilo C₁₋₃" representado por Rd o Re es el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

10 El "grupo alquinilo C₂₋₆" representado por Rd o Re es el grupo alquinilo C₂₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo propinilo.

15 El "grupo alcoxi C₁₋₆" representado por Rd o Re es el grupo alcoxi C₁₋₄ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo *terc*-butoxi.

15 El "grupo cicloalquilo C₃₋₇" representado por Rd o Re es el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo ciclopropilo.

20 El "grupo halogeno-alquilo C₁₋₃" representado por Rd o Re es el grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo trifluoroetilo, más preferiblemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

El "grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆" representado por Rd o Re es el grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente.

25 El "grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇" representado por Rd o Re es el grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇ mencionado anteriormente.

El "grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" representado por Rd o Re es el grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente.

30 El "grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg" representado por Rd o Re es el grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente sustituido con 1 a 3 Rg y es preferiblemente el grupo alquilo C₁₋₄ mencionado anteriormente sustituido con un Rg.

35 Rg representa un grupo alquiltriazolilo C₁₋₆, un grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo, un grupo halogeno-alquinoxadiazolilo C₁₋₃ o un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆. El "grupo alquiltriazolilo C₁₋₆" representado por

35 Rg es el grupo alquiltriazolilo C₁₋₆ mencionado anteriormente. El "grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃" representado por Rg es el grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃ mencionado anteriormente. El "grupo halogeno-alquinoxadiazolilo C₁₋₃" representado por Rg es el grupo halogeno-alquinoxadiazolilo C₁₋₃ mencionado anteriormente. El "grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆" representado por Rg es el grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆ mencionado anteriormente y es preferiblemente un grupo *terc*-butoxicarbonilamino.

40 El "grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg" es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilamino y más preferiblemente un grupo etilo sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilamino.

45 Como alternativa, NRdRe puede formar un anillo. Si NRdRe forma un anillo, entonces se forma un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros. El anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros incluye aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina o azepano, y es preferiblemente azepano.

50 Si Rd y Re representados en $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NRdRe}$ con respecto a Ra, preferiblemente, uno de Rd y Re es un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₃, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg, y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃; o NRdRe es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, uno de Rd y Re es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo, un grupo *terc*-butoxi, un grupo trifluoroetilo o un grupo etilo sustituido con *terc*-butoxicarbonilamino, y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o NRdRe es azepano.

55 Preferiblemente, en la fórmula (I):
Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NRdRe}$.

60 Más preferiblemente, en la fórmula (I):
Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-\text{NRdRe}$ o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, mesilo o metilo.

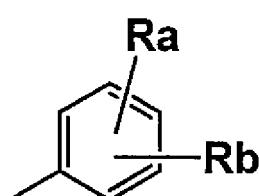
En la fórmula (I), Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno. El "átomo de halógeno" es, por ejemplo, el átomo de halógeno mencionado anteriormente y es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro. El "grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" incluye el grupo alquilo C₁₋₃ mencionado anteriormente o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ y es preferiblemente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo. El "grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno" incluye el grupo alcoxi C₁₋₄ mencionado anteriormente o un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₄ y es preferiblemente un grupo trifluorometoxi o grupo metoxi. Rb es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo metoxi.

5 Con respecto a R₁ en la fórmula (I), Ra y Rb sustituidos en el grupo arilo C₆₋₁₄ o el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden enlazarse entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo heteroarilo o arilo C₆₋₁₄. Si se forma el anillo condensado, entonces preferiblemente, Ra es un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, y Rb es un grupo alquilo C₁₋₃; y más preferiblemente, Ra es un grupo metilo o grupo etilo que puede estar sustituido con Rf, y Rb es un grupo metilo. Además, el anillo al que están enlazados Ra y Rb es preferiblemente arilo C₆₋₁₄. Los ejemplos del grupo de anillo condensado formado de este modo representado por R₁ incluyen un grupo tetrahidroisoquinolinilo sustituido y sin sustituir y un grupo isoindolinilo sustituido o sin sustituir.

10 15 En una realización preferida, R₁ en la fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

Con respecto a R₁ en la fórmula (I), Ra y Rb sustituidos en el grupo arilo C₆₋₁₄ o el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden enlazarse entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo heteroarilo o arilo C₆₋₁₄. Si se forma el anillo condensado, entonces preferiblemente, Ra es un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, y Rb es un grupo alquilo C₁₋₃; y más preferiblemente, Ra es un grupo metilo o grupo etilo que puede estar sustituido con Rf, y Rb es un grupo metilo. Además, el anillo al que están enlazados Ra y Rb es preferiblemente arilo C₆₋₁₄. Los ejemplos del grupo de anillo condensado formado de este modo representado por R₁ incluyen un grupo tetrahidroisoquinolinilo sustituido y sin sustituir y un grupo isoindolinilo sustituido o sin sustituir.

20 En una realización preferida, R₁ en la fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

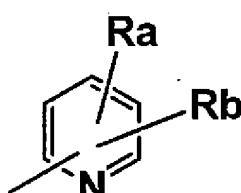


(en la fórmula,

25 Ra representa un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃ o un grupo heterocicloalquilo bicíclico; y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,

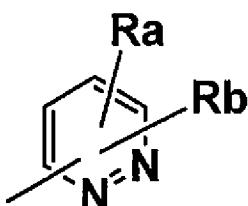
o

30 Ra es un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, Rb es un grupo alquilo C₁₋₃ y los Ra y Rb están enlazados entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos);



35 (en la fórmula,

Ra representa un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe; y Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno); y

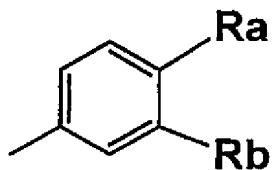


40

(en la fórmula,

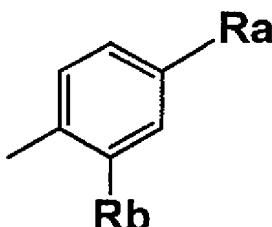
45 Ra representa -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe; y Rb representa un átomo de hidrógeno).

En una realización más preferida, R₁ en la fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:



(en la fórmula,

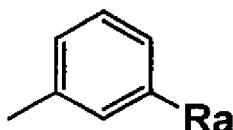
- 5 Ra representa un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo no sustituido, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que está sustituido con acetilo, mesilo o metilo, o un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo; y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo que puede estar sustituido con un átomo de flúor o un grupo metoxi,
o
- 10 Ra es un grupo amino-etilo que puede estar sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilo, Rb es un grupo metilo y los Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un anillo de isoindolina o isoquinolina sustituido o sin sustituir junto con el anillo benceno);



15

(en la fórmula,

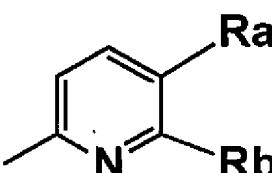
Ra representa un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que está sustituido con un grupo acetilo, y Rb representa un grupo metilo que puede estar sustituido con un átomo de flúor);



20

(en la fórmula,

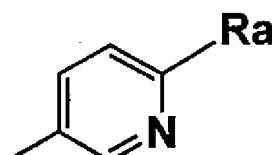
Ra representa un grupo fenilo);



25

(en la fórmula,

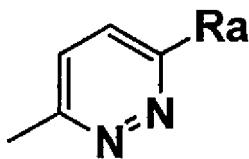
- 30 Ra representa un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$;
Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y
Rd representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo o un grupo *terc*-butoxi, y Re representa un átomo de hidrógeno; o NRdRe forma azepano);



35

(en la fórmula,

Ra representa un grupo metoxi); y



(en la fórmula,

- 5 Ra representa $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$; y
 Rd representa un grupo etilo, un grupo ciclopropilo, un grupo propinilo, un grupo trifluoroetilo o un grupo etilo sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilamino, y Re representa un átomo de hidrógeno).

10 En otra realización, en la fórmula (I),

- 10 X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C_{1-3} , R_2 es un átomo de hidrógeno y Z es un átomo de hidrógeno;
 15 R_1 es un grupo arilo C_{6-14} que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb; y
 si Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
 entonces Ra se selecciona entre los siguientes (a) a (g), preferiblemente entre los siguientes (a), (b), (d), (f) y (g):
- 20 (a) un grupo hidroxi-heterocicloalquilo,
 preferiblemente un grupo heterocicloalquilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,
 más preferiblemente un grupo oxetanilo sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, e
 incluso más preferiblemente un grupo 3-hidroxioxetan-3-ilo;
- 25 (b) un grupo alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con R_c (en el que, R_c representa un grupo piperazinilo que
 puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} o alquilaminocarbonilo C_{1-6}),
 30 preferiblemente un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con un grupo piperazinilo que puede
 estar sustituido con acetilo, y
 más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede
 estar sustituido con un grupo acetilo;
- 35 (c) un grupo amino-alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con R_f ,
 preferiblemente el grupo y R_b se enlazan entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo
 heteroarilo o arilo C_{6-14} ;
 (d) un grupo halogeno-alcoxi C_{1-3} , preferiblemente un grupo trifluorometoxi;
 (e) un grupo alquilsulfonilo C_{1-3} ;
- 40 (f) un grupo cicloheteroalquilo bicíclico, preferiblemente un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo; y
 (g) $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$
 (en el que, n es un número entero de 0 a 3, preferiblemente 0;

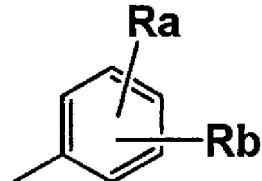
Rd y Re son como se han descrito anteriormente,
 preferiblemente Rd y Re son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un
 grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo halogeno-alquilo C_{1-3} o un grupo
 alquilo C_{1-6} sustituido con R_g , o $NRdRe$ forma un anillo,
 más preferiblemente uno de Rd y Re es un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un alcoxi C_{1-3} , un grupo
 cicloalquilo C_{3-7} o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con R_g , y el otro es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 C_{1-3} , y R_g es como se ha descrito anteriormente; o Rd y Re forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno
 de 3 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno,
 incluso más preferiblemente uno de Rd y Re es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo, un grupo *terc*-
 butoxi o un grupo etilo sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilamino, y el otro es un átomo de hidrógeno o un
 grupo metilo; o $NRdRe$ es azepano,
 con la condición de que si uno de Rd y Re es un grupo halogeno-alquilo C_{1-3} , un grupo hidroxi-alquilo C_{1-6} , un
 grupo hidroxi-cicloalquilo C_{3-7} , un grupo hidroxi-cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con
 alquiltriazolilo C_{1-6} , halogeno-alquiltriazolilo C_{1-3} , oxadiazolilo o halogeno-alquioxadiazolilo C_{1-3} , entonces el otro
 no es un átomo de hidrógeno).

60 En otra realización preferida, en la fórmula (I),

X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C_{1-3} , R_2 es un átomo de hidrógeno

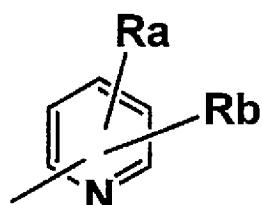
y Z es un átomo de hidrógeno; y
 si Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
 entonces R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

5

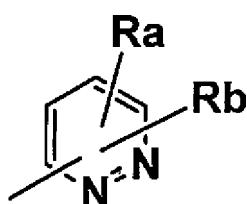


(en la fórmula,

- 10 Ra representa un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc (en el que, Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, grupo alcoxcarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆), y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o
 15 Ra es un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, Rb es un grupo alquilo C₁₋₃ y los Ra y Rb están enlazados entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos);



- 20 (en la fórmula, Ra representa un grupo hidroxi-heterocicloalquilo o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, el -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe es como se ha mostrado en el punto (g) anterior);
 Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno); y



25

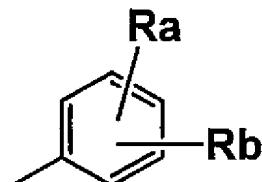
(en la fórmula,

- 30 Ra representa -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, el -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe es como se ha mostrado en el punto (g) anterior);
 Rb representa un átomo de hidrógeno).

En una realización más preferida, en la fórmula (I),

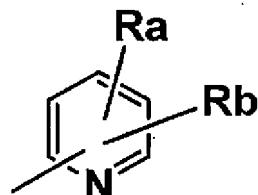
- 35 X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, R₂ es un átomo de hidrógeno y Z es un átomo de hidrógeno, y
 si Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno,
 entonces R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes:

40



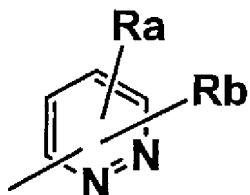
(en la fórmula,

- 5 Ra representa un grupo metoxi, un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con un grupo acetilo, un grupo trifluorometoxi o un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo que puede estar sustituido con un átomo de flúor,
o
- 10 Ra es un grupo amino-etilo que puede estar sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilo, Rb es un grupo metilo, y el Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un anillo condensado con el anillo benceno);



(en la fórmula,

- 15 15 Ra es un grupo hidroxi-oxetanilo o $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$ (en el que, el $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$ es como ha mostrado en el punto (g) anterior);
Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor); y



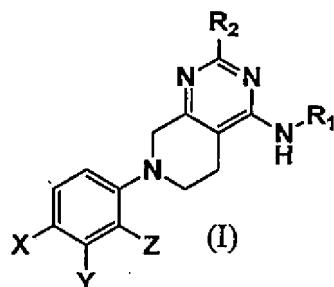
20

(en la fórmula,

- 25 Ra representa $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$ (en el que, el $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$ es como se ha mostrado en el punto (g) anterior); y
Rb representa un átomo de hidrógeno).

Por consiguiente, en una realización preferida, el compuesto de pirimidina condensado de la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula (I):

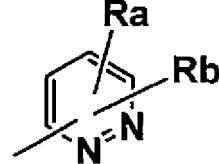
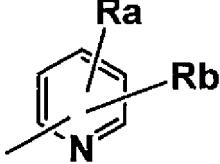
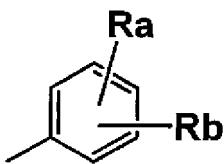
30



[en la fórmula,

- 35 X representa un grupo ciano o un grupo nitro;
Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C1-3, un grupo alcoxi C1-3 o un grupo alquilo C1-3;
Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-3;
R1 representa un grupo arilo C6-14 que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, en el que Ra y Rb pueden enlazarse entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo heteroarilo o arilo C6-14; y
R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-3 o un grupo ciano, en los que
Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C1-6, un grupo hidroxi-cicloalquilo C3-7, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C1-6 que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C1-6 que puede

- 5 estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe;
- 10 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;
- 15 Rc representa un grupo pirazolilo, grupo triazolilo o grupo tetrazolilo que puede estar cada uno sustituido o un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con Rf;
- 20 10 cada uno de Rd y Re representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg, o NRdRe pueden formar un anillo;
- 25 Rf representa alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆;
- 30 Rg representa un grupo alquiltriazolilo C₁₋₆, un grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo, un grupo halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ o un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆; y
- 35 n representa un número entero de 0 a 3 (con la condición de que si X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, R₂ es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno, R₁ es un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, y
- 40 Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;
- 45 entonces Ra es
- un grupo hidroxi-heterocicloalquilo,
- un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc (en el que, Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆),
- un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf (en el que, Rf es como se ha descrito anteriormente),
- un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃,
- un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,
- un grupo cicloheteroalquilo bicíclico, o
- (CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, n, Rd y Re son como se han descrito anteriormente, con la condición de que si uno de Rd y Re es un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con alquiltriazolilo C₁₋₆, halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, oxadiazolilo o halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃, entonces el otro no es un átomo de hidrógeno))).
- 40 En una realización más preferida del compuesto de pirimidina condensado de la presente invención, en la fórmula (I),
- X representa un grupo ciano o un grupo nitro;
- Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃;
- Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:



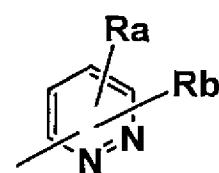
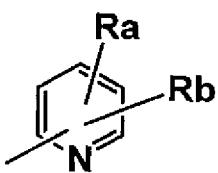
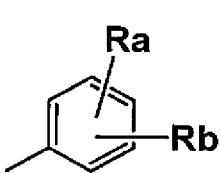
;

- 50 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo ciano;
- Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe;
- 55 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;
- o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos;
- Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con Rf;
- cada uno de Rd y Re representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo

- 5 C₁₋₆ sustituido con Rg;
 o NRdRe forma un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros;
 Rf representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo aloxicarbonilo C₁₋₆ o un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆;
- 10 Rg representa un grupo aloxicarbonilamino C₁₋₆; y
 n representa un número entero de 0 o 1
 (con la condición de que si X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, R₂ es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno,
 R₁ es como se ha descrito anteriormente en este párrafo, y
 Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; entonces Ra es
 un grupo hidroxi-heterocicloalquilo,
 un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc (en el que, Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, aloxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆),
 15 un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf (en el que, Rf es como se ha definido anteriormente en este párrafo),
 un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃,
 un grupo cicloheteroalquilo bicíclico, o
 20 -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, n, Rd y Re son como se han definido anteriormente en este párrafo, con la condición de que si Rd es un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, entonces Re no es un átomo de hidrógeno)).

En una realización incluso más preferida del compuesto de pirimidina condensado de la presente invención, en la fórmula (I),

- 25 X representa un grupo ciano o un grupo nitro,
 Y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo;
 Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:
- 30



;

- 35 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano;
 Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, mesilo o metilo;
 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi;
 40 o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un grupo isoindolinilo o grupo tetrahidroisoquinolinilo sustituido o sin sustituir junto con el anillo en el que están sustituidos;
 uno de Rd y Re representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo *terc*-butoxi o un grupo etilo sustituido con un *terc*-butoxicarbonilamino, y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
 45 o NRdRe forma azepano; y
 n es 0
 (con la condición de que si X es un grupo ciano, Y es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo trifluorometilo, R₂ es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno,
 R₁ es como se describe en este párrafo, y
 50 Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo;
 entonces Ra es
 un grupo hidroxi-oxetanilo,
 un grupo trifluorometoxi,
 un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo,
 55 un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, mesilo o metilo, o
 -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, n, Rd y Re son como se han definido anteriormente en este párrafo, con la condición de que si uno de Rd y Re es un grupo trifluoroetilo, entonces el otro no es un átomo de hidrógeno)).

Los ejemplos específicos del compuesto de pirimidina condensado en la presente invención incluyen los compuestos mostrados en los siguientes puntos (1) a (48):

- 5 (1) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida
 (2) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida
 (3) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida
 (4) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida
 10 (5) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylnicotinamida
 (6) 4-(4-((5-(azepano-1-carbonyl)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 (7) N-(tert-butoxi)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
 15 (8) (2-(6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxamido)ethyl)carbamato de *tert*-butilo
 (9) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridazin-3-carboxamida
 20 (10) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylpiridazin-3-carboxamida
 (11) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)piridazin-3-carboxamida
 (12) N-ethyl-2-fluoro-6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
 25 (13) 2-(6-((7-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (14) 2-(6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (15) 2-(6-((7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (16) 2-(6-((7-(3-metil-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 30 (17) 2-(6-((7-(3-bromo-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (18) 2-(6-((7-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (19) 2-(6-((7-(3-isopropoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
 (20) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metilbenzonitrilo
 (21) N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 35 (22) 7-(3-cloro-4-nitrofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (23) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metoxibenzonitrilo
 (24) 6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piridazin-3-carboxamida
 (25) N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (26) 4-(4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 40 (27) 4-(4-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 (28) 4-(4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo
 (29) 5-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo
 45 (30) 4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo
 (31) N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (32) 7-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo
 50 (33) N-(3-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (34) N-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (35) 2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo
 55 (36) 7-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo
 (37) 2-cloro-4-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo
 (38) 2-cloro-4-(4-((3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo
 60 (39) 1-(4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona
 (40) N-(3-cloro-4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 (41) N-(3-cloro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
 65 (42) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-clorofenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-

clorobenzonitrilo

(43) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo

(44) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

(45) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona

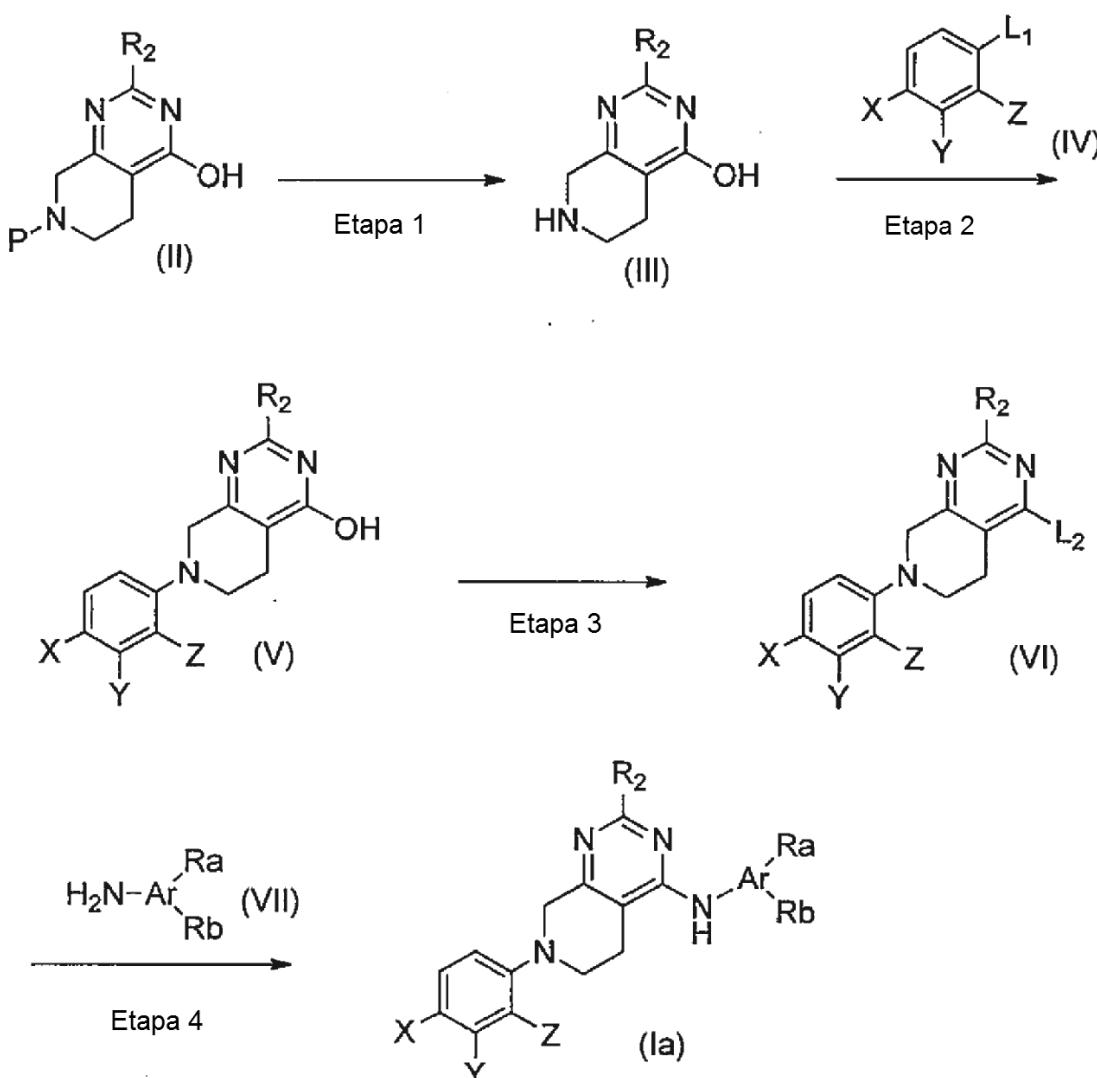
(46) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona

(47) 7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-((4-metoxifenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo

(48) 4-(4-((4-metoxifenil)amino)-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 5
- 10
- 15
- El compuesto de pirimidina condensado de la presente invención o una sal del mismo puede producirse por diversos métodos. El compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse de acuerdo con un método generalmente conocido. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse mediante el siguiente Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



- 20 El Esquema de reacción 1 es un esquema de reacción para sintetizar un compuesto de la fórmula (Ia) a partir de un compuesto de la fórmula (II). En el Esquema de reacción 1, X, Y, Z, R₂, Ra y Rb son como se han definido anteriormente y cada uno puede seleccionarse adecuadamente; y Ar representa un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

(Etapa 1)

- 5 Esta etapa es una reacción para desproteger el grupo protector P del compuesto de la fórmula (II) mostrado en el Esquema de reacción 1 anterior. Como para el método de desprotección, este puede realizarse por un método generalmente conocido, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981) o un método similar a este. Los ejemplos del grupo protector P incluyen un grupo Boc, un grupo benciloxicarbonilo y un grupo bencilo. Cuando se usa un grupo bencilo como un grupo protector P, los ejemplos del catalizador para la hidrogenólisis incluyen hidróxido de paladio, paladio/carbono, platino, níquel Raney, óxido de platino y óxido de rodio-aluminio. Preferiblemente, este es paladio/carbono. La cantidad usada del reactivo es, en relación a 1 equiv. del compuesto de la fórmula (II), de 0,001 a 10 equiv. y preferiblemente de 0,05 a 2 equiv. La temperatura para la reacción de desprotección es de 0 a 100 °C, y preferiblemente de 40 a 80 °C. El disolvente usado en esta etapa puede ser cualquier disolvente que no provoque ningún problema en la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen metanol, THF, acetato de etilo, DMF, piridina y una mezcla de disolventes de los mismos. Un disolvente preferido es metanol. El compuesto de la fórmula (III) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, re-precipitación y cromatografía, o puede someterse a la siguiente etapa sin ninguna separación ni purificación.
- 10
- 15
- 20 (Etapa 2)

En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula (V) se produce mediante una reacción de sustitución nucleófila entre una amina representada por la fórmula (III) y un anillo aromático que tiene un grupo saliente L_1 representado por la fórmula (IV). Los ejemplos del grupo saliente L_1 incluyen, además de un átomo de halógeno, tal como flúor y cloro, un grupo metanosulfoniloxy, un grupo p-toluenosulfoniloxy y un grupo trifluorometanosulfoniloxy. El disolvente usado para esta etapa no está particularmente limitado siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, acetonitrilo, benceno, dioxano, THF, DMSO, DMF, piridina y un disolvente mixto de los mismos.

25

30

35

Este es preferiblemente DMSO. El equivalente del anillo aromático representado por la fórmula (IV), que se usa para esta reacción, es de 0,1 a exceso molar y preferiblemente 0,5 a 3 mol en relación a 1 mol de la amina representada por la fórmula (III). En la reacción, puede usarse o no una base. Cuando se usa una base, los ejemplos de la base incluyen piridina, DBU, carbonato potásico, carbonato de cesio y amina terciaria. La base es preferiblemente trietilamina o carbonato potásico. La temperatura para la reacción de sustitución nucleófila es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 0 a 50 °C. El compuesto de la fórmula (V) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, re-precipitación y cromatografía, o puede someterse a la siguiente etapa sin ninguna separación ni purificación.

40

45

50

En otro método de esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (V) puede producirse usando un catalizador de metal y un ligando de fosfina. Como el catalizador de metal, puede usarse un complejo de metal que tiene diversos ligandos, y los ejemplos del mismo incluyen tetraquistrifenilfosfina paladio (0), clorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y acetato de paladio (II). Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen dpff, Xantphos y XPhos. Los ejemplos de la base usada para la reacción de esta etapa incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio y *terc*-butóxido sódico. El disolvente que puede usarse para esta etapa no está particularmente limitado siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen dioxano, acetato de etilo, tolueno y piridina. La cantidad del catalizador de metal usado para la reacción es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (III), de 0,005 a 10 mol y preferiblemente de 0,01 a 1 mol. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 48 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 50 a 150 °C. El compuesto de la fórmula (V) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

(Etapa 3)

55 Esta etapa es una etapa para convertir el grupo hidroxilo libre del compuesto de la fórmula (V) en un grupo saliente L_2 . Los ejemplos del grupo saliente L_2 incluyen los mismos grupos que L_1 , y este es preferiblemente un átomo de halógeno. La reacción de conversión se realiza sin ningún disolvente o en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente que puede usarse para esta etapa no están particularmente limitados siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen DMF, NMP, DMA, tolueno, dicloroetano y acetonitrilo. Los ejemplos de la base usada para la reacción incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina e hidrogenocarbonato sódico. La cantidad del agente de halogenación usado para la reacción (por ejemplo, oxichloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y tribromuro de fósforo) es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (V), de 0,5 a 20 mol y preferiblemente de 5 a 15 mol. El tiempo de la reacción de conversión es de 0,1 a 48 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 50 a 120 °C. El compuesto de la fórmula (VI) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización,

60

65

re-precipitación y cromatografía, o puede someterse a la siguiente etapa sin ninguna separación ni purificación.

(Etapa 4)

- 5 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto de la fórmula (Ia) uniendo el compuesto de la fórmula (VI) al compuesto de la fórmula (VII). La reacción de este etapa se realiza usando un catalizador de metal y un ligando de fosfina en un disolvente adecuado, en presencia de diversas bases. El equivalente del compuesto de la fórmula (VII) es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,1 a exceso molar, y preferiblemente de 1 a 10 mol. Como el catalizador de metal, puede usarse un complejo de metal que tiene diversos ligandos, y los ejemplos del mismo incluyen tetraquistrifenilfosfina paladio (0), clorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y acetato de paladio (II). Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen dppf, Xantphos y XPhos. Los ejemplos de la base usada para la reacción de esta etapa incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio y *terc*-butóxido sódico. El disolvente que puede usarse para esta etapa no está particularmente limitado siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen dioxano, acetato de etilo y tolueno. La cantidad del catalizador de metal usado para la reacción es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,005 a 10 mol y preferiblemente de 0,01 a 1 mol. La cantidad de la base es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,1 a 20 mol y preferiblemente de 1,0 a 5,0 mol. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 48 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 50 a 120 °C. El compuesto de la fórmula (Ia) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

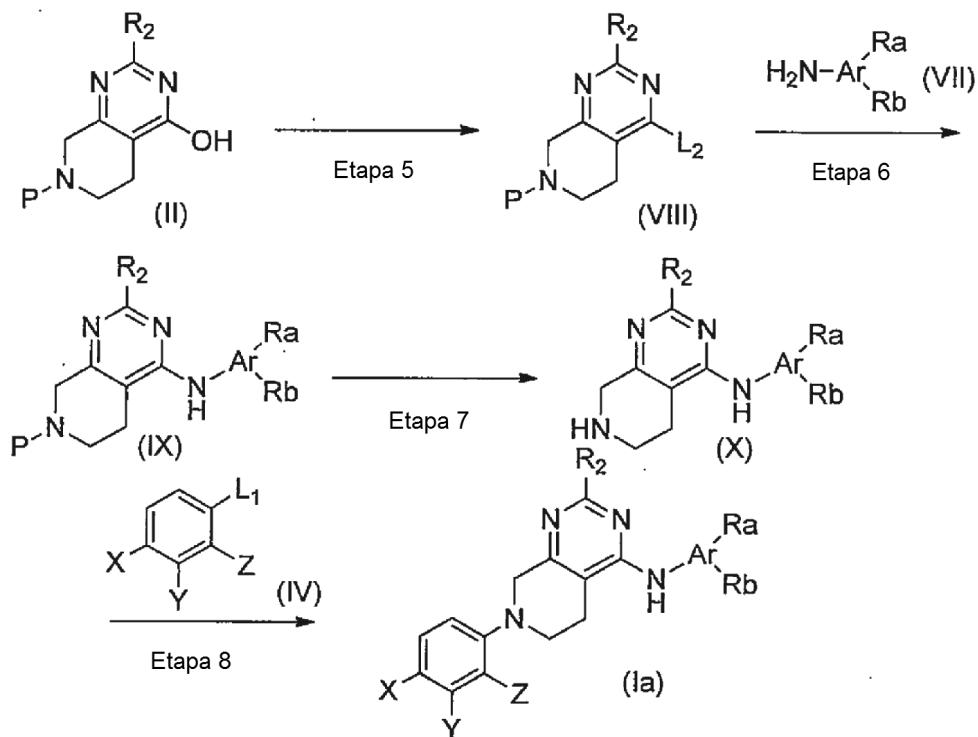
25 De acuerdo con otro método para esta etapa, el compuesto representado por la fórmula (Ia) puede obtenerse usando únicamente una base sin usar el catalizador de metal ni el ligando de fosfina. Los ejemplos de la base incluyen carbonato potásico. La cantidad de la base es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,005 a 10 mol, y preferiblemente de 1,0 a 5,0 mol. El disolvente usado para la reacción de esta etapa no está particularmente limitado siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo y dioxano. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 48 horas, y preferiblemente de 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 50 a 120 °C. El compuesto de la fórmula (Ia) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

30 Como otro método para esta etapa, la unión entre el compuesto de la fórmula (VI) y el compuesto de la fórmula (VII) puede realizarse usando un ácido en lugar de usar el catalizador de metal y el ligando de fosfina. El equivalente del compuesto de la fórmula (VII) es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,1 a exceso molar, y preferiblemente de 1 a 10 mol. Los ejemplos del ácido que se usa incluyen ácido paratoluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y ácido clorhídrico. La cantidad del ácido es, en relación a 1 mol del compuesto de la fórmula (VI), de 0,005 a exceso molar, y preferiblemente de 0,1 a 10 mol. El disolvente usado para la reacción de esta etapa no está particularmente limitado siempre y cuando no provoque ningún problema en la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen *terc*-butanol, 2-propanol, THF y dioxano. El tiempo de la reacción es de 0,1 a 48 horas, y preferiblemente de 0,1 a 24 horas. La temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y preferiblemente de 50 a 180 °C. El compuesto de la fórmula (Ia) obtenido en esta etapa puede separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, cristalización, reprecipitación y cromatografía.

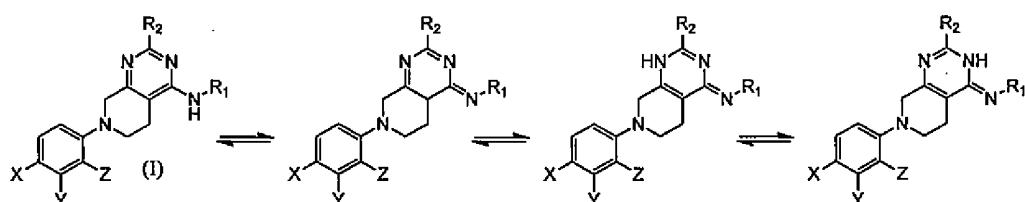
45 45 En el método de producción descrito anteriormente, R₂, Ra, Rb y L₂ pueden someterse cada uno a la introducción de un grupo protector, desprotección o conversión en una etapa adecuada de acuerdo con un método común.

50 50 El orden de cada etapa del Esquema de reacción 1 puede cambiarse. Como un método alternativo cambiando el orden de las etapas del Esquema de reacción 1, puede usarse el siguiente Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



El compuesto de pirimidina condensado representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo en el presente documento, también se le puede hacer referencia como el "compuesto de la fórmula (I) de la presente invención"), que se obtiene por el proceso descrito anteriormente, puede tener un isómero óptico o un isómero geométrico dependiendo del tipo de un grupo sustituyente, y cualquiera de ellos también se incluye en el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención. Los isómeros pueden someterse a resolución o usarse como una mezcla de los propios isómeros. Además, los tautómeros mostrados más adelante se presentan para el compuesto de pirimidina condensado representado por la fórmula (I), y cualquiera de esos tautómeros también se incluye en el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.



Además, un solvato representado por un hidrato, un polimorfo no cristalino (amorfo) o cristalino también está abarcado por el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención.

El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede formar una sal de acuerdo con un método comúnmente conocido. Como para el tipo de la sal del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, es posible cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente.

El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo pueden separarse y purificarse por un medio conocido de separación y purificación, por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, filtración, recristalización o diversas cromatografías.

Cuando el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como agente farmacéutico, se pueden adoptar varias formas de administración dependiendo de la finalidad de prevención o tratamiento. Los ejemplos de la forma de administración incluyen formas de administración oral y parenteral, por ejemplo, una preparación oral, una inyección, un suppositorio, una preparación externa y un parche. Preferentemente, se usa una preparación oral. Cada una de esas formas de administración puede producirse mediante un método de formulación que generalmente conoce un experto en la técnica.

El agente farmacéutico puede ser una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En cuanto al vehículo farmacéuticamente aceptable, se usan diversas sustancias transportadoras 5 orgánicas o inorgánicas que generalmente se usan como material para formulación y para una formulación sólida, por ejemplo, puede mencionarse un vehículo, un agente lubricante, un agente aglutinante y un agente disgregante, y, para una formulación líquida, puede mencionarse un disolvente, un adyuvante de disolución, un agente de suspensión, un agente isotónico, un agente tampón, un agente estabilizante, un agente de control de pH, un tensioactivo, un agente humectante, un conservante y un agente analgésico. Además, el agente farmacéutico puede 10 contener aditivos de formulación, tal como un conservante, un antioxidante, un agente colorante, un agente edulcorante y un agente aromatizante, en caso necesario.

Los aditivos de formulación o vehículo farmacéuticamente aceptables pueden ser aquellos que generalmente se usan en el campo pertinente. Los ejemplos del vehículo incluyen lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, 15 almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina y ácido silílico; los ejemplos de agente aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe dulce, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil almidón, metilcelulosa, etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona; los ejemplos del agente disgregante incluyen almidón seco, alginato de sodio, agar en 20 polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, lauril sulfato de sodio, monoglicéridos de ácido esteárico y lactosa; los ejemplos de agente lubricante incluyen talco purificado, sal de ácido esteárico, bórax y polietilenglicol; los ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro; y los ejemplos de agente aromatizante incluyen azúcar blanco, piel de naranja, ácido cítrico, y ácido tartárico.

Para producir una formulación sólida para administración oral, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añade con un vehículo, y, si es necesario, con un agente aglutinante, un agente disgregante, un agente lubricante, un agente colorante, un agente aromatizante, o similar, y se prepara como una comprimido, un comprimido recubierto, un gránulo, un polvo o una cápsula, por 25 ejemplo, según un método de uso común.

Para producir una formulación líquida para administración oral, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añade con un agente aromatizante, un agente tampón, un agente estabilizante, o similar, y se prepara como un medicamento líquido interno, un jarabe o un elixir, por ejemplo. En ese caso, el agente aromatizante puede ser el mismo que los descritos anteriormente; los ejemplos 30 de agente tampón incluyen citrato de sodio; y los ejemplos de agente estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina.

Para producir una inyección, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añade con un agente de control del pH, un agente tampón, un agente estabilizante, un agente isotónico, un anestésico local, o similar, y se prepara como inyección subcutánea, intramuscular o 40 intravenosa de acuerdo con un método usado habitualmente. En ese caso, los ejemplos de agente de control de pH y del agente tampón incluyen citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; los ejemplos de agente estabilizante incluyen pirofosfato de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; los ejemplos del anestésico local incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína; y los ejemplos de agente isotónico incluyen cloruro de 45 sodio y glucosa.

Para producir un supositorio, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añade con un vehículo conocido para la formulación, por ejemplo, polietilenglicol, lanolina, grasa de kakao y un triglicérido de ácido graso, y, si es necesario, un tensioactivo, tal como Tween (marca registrada), y la producción se realiza de acuerdo con un método común.

Para producir una preparación externa, tal como una pomada, una crema, un gel o una pasta, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se añade con, si es necesario, una base de uso común, un agente estabilizante, un agente humectante, o un conservante, y la mezcla y formulación se realizan de acuerdo con un método común. Los ejemplos de la base incluyen parafina líquida, 50 vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octil dodecílico, y parafina. Los ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, y paraoxibenzoato de propilo.

Para producir un parche, la pomada, crema, gel o pasta, por ejemplo, se aplican recubriendo un soporte común de acuerdo con un método común. Los ejemplos del soporte incluyen una tela tejida o no tejida que consiste en algodón, fibra cortada o fibra química, o una película o una lámina espumada de cloruro de vinilo blando, polietileno y poliuretano.

La cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que hay que mezclar en cada forma de unidad de administración descrita anteriormente varía dependiendo 65 del síntoma, el peso, la edad o el sexo de un sujeto al que se va a aplicar, o un tipo de formulación, por ejemplo. Sin embargo, en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, es, preferentemente,

- de 0,05 a 1.000 mg para una preparación oral, de 0,01 a 500 mg para una inyección y de 1 a 1.000 mg para un suppositorio. Además, la dosis diaria de la forma de administración anterior varía según la especie, el síntoma, el peso, la edad o el sexo de un sujeto al que se va a aplicar. Sin embargo, en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, es, preferentemente, de 0,05 a 5.000 mg y, preferentemente, de 0,1 a 5
- 1.000 mg al día para un adulto y se administra, preferentemente, una vez o en aproximadamente 2 a 4 dosis divididas al día. Con respecto al compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, cualquier tipo de compuesto o una sal se puede usar individualmente o se puede usar una pluralidad de tipos en combinación.
- 10 Tal como se describe en el presente documento, la actividad antiandrogénica significa una actividad de supresión de la actividad androgénica, y un compuesto, una composición o un agente farmacéutico que tiene la actividad antiandrogénica se denomina agente antiandrogénico. El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo actúa como antagonista para un receptor de andrógenos (AR) y suprime la respuesta de AR a los andrógenos, exhibiendo de este modo la actividad antiandrogénica. Además, como el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo también tiene una actividad de reducción de la expresión de AR, puede exhibir una actividad antiandrogénica basada en él. Al tener la actividad antiandrogénica, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhibe el efecto de suprimir la aparición o la progresión de diversos trastornos, la aparición de tumores o la progresión o recurrencia de un tumor progresivo o recurrente.
- 20 Por tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un agente antiandrogénico que contiene, como principio activo, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un agente antiandrogénico. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente antiandrogénico. La presente invención también proporciona el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como agente antiandrogénico.
- 25 30 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un agente farmacéutico. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente farmacéutico. La presente invención también proporciona el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente farmacéutico.
- 35 40 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 De acuerdo con una realización preferente, el agente farmacéutico o composición farmacéutica se usa como agente antiandrogénico. Además, de acuerdo con una realización preferente, el agente farmacéutico o composición farmacéutica es un agente terapéutico para un trastorno relacionado con la activación de AR. Además, de acuerdo con una realización preferente, el agente farmacéutico o composición farmacéutica es un agente antitumoral.
- 50 55 La cantidad eficaz o régimen de administración del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrado al sujeto anterior la puede determinar adecuadamente un experto en la técnica dependiendo de, por ejemplo, la especie, el síntoma, el peso, la edad o el sexo, del sujeto. Por ejemplo, cuando el sujeto es un adulto humano, normalmente se administra a de 0,05 a 5.000 mg y, preferentemente, de 0,1 a 1.000 mg al día en términos de la cantidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención y, preferentemente, se administra una vez o en aproximadamente 2 a 4 dosis divididas al día.
- 60 65 Los ejemplos del trastorno relacionado con la activación de AR incluyen tumores, enfermedad ósea metastásica, hiperplasia prostática, acné común, seborrea, hipertricosis, alopecia androgenética, pubertad precoz y síndrome virilizante. Los ejemplos del tumor incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de páncreas y cáncer hepatocelular. Preferentemente es cáncer de próstata. Por otra parte, el tumor también incluye tumor resistente, recurrente o metastásico. Por tanto, los ejemplos específicos de cáncer de próstata incluyen, además del cáncer de próstata común, cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), cáncer de próstata resistente a hormonas (CPRH), cáncer de próstata recurrente con PSA, cáncer de próstata resistente a taxanos y cáncer de próstata resistente a la radiación. Es, preferentemente, cáncer de próstata resistente a la castración.
- 65 Los ejemplos de un agente antiandrogénico convencional incluyen bicalutamida. Sin embargo, ya que tienen una actividad agonista para AR, el efecto no se mantiene durante un largo período de tiempo y se observa cáncer recurrente de 2 a 5 años después de la respuesta. Además, en el CPRC, se cree que la sobreexpresión de AR es

una causa de recurrencia. El compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo tiene una potente actividad antagonista para AR pero no tiene actividad agonista para el mismo, y muestra una fuerte actividad antagonista de AR para células en las que se sobreexpresa AR. Además, al tener la actividad de reducción de la expresión de AR además de la actividad antagonista para AR, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo es eficaz para el cáncer que tiene AR sobreexpresados, tal como CPRC.

A continuación, en el presente documento, la presente invención se describe específicamente por medio de ejemplos y ejemplos de ensayo. Sin embargo, se describen únicamente como ejemplos y el alcance de la presente invención no se limita a ellos.

10 <Ejemplo de Producción>

En los ejemplos siguientes, cada reactivo usado era uno disponible en el mercado, a menos que se describa específicamente otra cosa. Para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usó una columna preempaquetada SNAP Ultra de Biotage (marca registrada) o una columna preempaquetada SNAP KP-NH de Biotage (marca registrada) (ambas fabricadas por Biotage AB).

Se realizó cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa en las siguientes condiciones.

20 Columna: YMC-Actus Triart C18 fabricada por YMC, 30 x 50 mm, 5 µm

Detección UV: 254 nm

Caudal de la columna: 40 ml/min

Fase móvil: agua/acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico). Volumen de inyección: 1,0 ml

Gradiente: agua/acetonitrilo 10 % → 90 % (8 minutos)

25 Para medición de espectro de RMN ¹H, se usó un espectrómetro de tipo AL400 (400 MHz; JEOL Ltd. (JEOL)) o Mercury400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.).

Para obtener el espectro de RMN ¹H, se hizo una medición usando TMS (tetrametilsilano) como patrón interno y el desplazamiento químico se representó en términos de valores δ (ppm). Con respecto al desplazamiento químico, el 30 número de protones, patrón de absorción y constante de acoplamiento (valor J) se describieron entre paréntesis. Con respecto al patrón de absorción, se utilizaron los siguientes símbolos: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, sept = septuplete, dd = doblete doble, dt = doble triplete, dc = doble cuadruplete, m = multiplete, s a = singlete ancho, d a = doblete ancho, t a = triplete ancho, dd a = doblete doble ancho.

35 Los espectros de CLEM se midieron con un SQD fabricado por Waters Corporation en las siguientes dos condiciones, y se mostraron el tiempo de retención (TR) (min) y el valor [M+H]⁺.

Detección EM: IEN positiva

Detección UV: 254 nm

40 Caudal de la columna: 0,5 ml/min

Fase móvil: agua/acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)

Volumen de inyección: 1 µl

Método A

45

Columna: Acuity BEH, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Gradiente:

Tiempo (min)	agua/acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)
0	95/5
0,1	95/5
2,1	5/95
3,0	PARADA

50 Método B

Columna: Acuity BEH, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Gradiente:

Tiempo (min)	agua/acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)
0	95/5
0,1	95/5
1,1	5/95
2,0	PARADA

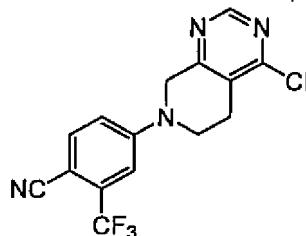
Con respecto a la fórmula estructural de los compuestos, pueden usarse los siguientes símbolos: Me = metilo, Et = etilo, tBu = *terc*-butilo, Ph = fenilo, Bn = bencilo, Ac = acetilo, Boc = *terc*-butoxi carbonilo, Ms = metanosulfonilo.

Con respecto al disolvente y al reactivo, pueden usarse las siguientes abreviaturas:

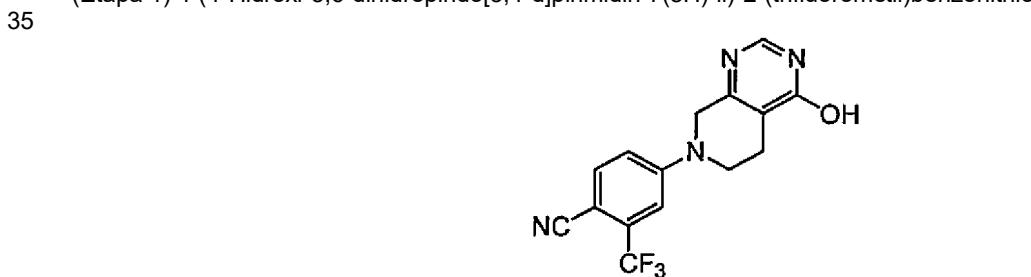
- 5 DMSO = dimetilsulfóxido;
 DMF = N,N-dimetilformamida;
 THF = tetrahidrofurano;
 10 dba = dibencilidenoacetona;
 dppf = 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno;
 XantPhos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno;
 Boc₂O = dicarbonato de di-*terc*-butilo;
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina;
 15 TFA = ácido trifluoroacético;
 DIPEA = diisopropiletilamina;
 DMT-MM = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino;
 20 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 HOEt = 1-hidroxibenzotriazol;
 mCPBA = ácido 3-cloroperbenzoico
 25 WSC = EDCI = 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;
 DBU = 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeceno;
 NMP = N-metil-2-pirrolidona;
 DMA = dimetilacetamida;
 DCC = N,N'-diciohexilcarbodiimida;
 30 DPPA = difenilfosforilazida;
 LDA = diisopropilamida de litio.

Ejemplo de referencia 1

- 30 4-(4-Cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



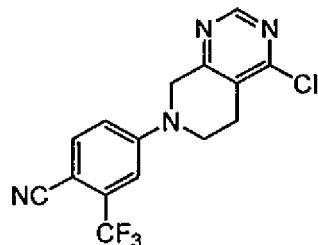
(Etapa 1) 4-(4-Hidroxi-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



40 Se suspendieron 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol disponible en el mercado (12,6 g), paladio al 10 %/carbono (2 g) y formiato amónico (16,5 g) en metanol (200 ml), seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar los materiales insolubles y el filtrado se concentró. El residuo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación. El compuesto resultante y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g) se suspendieron en DMSO (150 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración. El sólido resultante se suspendió y se lavó con 100 ml de acetato de etilo, seguido de secado por calentamiento para obtener el compuesto diana.

45 RMN ¹H (DMSO-d6) δ 12,35 (1H, s a), 8,09 (1H, S), 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,34 (2H, s), 3,71 (2H, t, J = 4,0), 2,56 (2H, t, J = 4,0 Hz). TR de CLEM(A) 1,37, m/z [M+H]⁺ 321.

50 (Etapa 2) 4-(4-Cloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



El sólido (12,3 g) obtenido en la etapa 1 se suspendió en dicloroetano (60 ml) y se añadió oxicloruro de fósforo (36 ml) y trietilamina (12 ml), seguido de agitación durante 30 minutos a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua (300 ml) y la mezcla se ajustó a pH 7 con carbonato sódico, seguido de extracción con cloroformo (300 ml x tres veces). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró, y el sólido resultante se suspendió y se lavó con acetato de etilo para obtener 9,4 g (72 %) del compuesto diana.

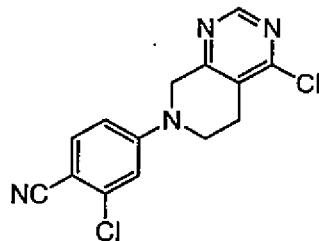
5 RMN ¹H (DMSO-d6) δ 8,89 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,73 (2H, s), 3,90 (2H, t, J = 4,0), 2,94 (2H, t, J = 4,0 Hz).

10 TR de CLEM(A) 1,81, m/z [M+H]⁺ 339/341.

Ejemplo de referencia 2

2-Chloro-4-(4-chloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo

15



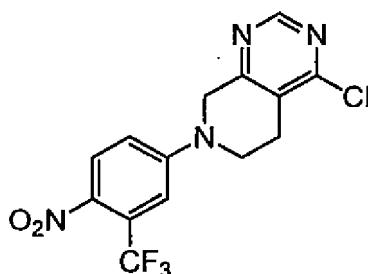
Se añadieron clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol disponible en el mercado (10,0 g), 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (8,1 g) y trietilamina (22 ml) a DMSO (183 ml) y se agitaron durante 2 días a temperatura ambiente.

20 Despues de añadir agua (400 ml), la mezcla de reacción se ajustó a pH 4 a 6 usando ácido clorhídrico conc. y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se suspendió y se lavó con acetato de etilo, seguido de secado. Se añadió oxicloruro de fósforo (15 ml) al sólido resultante (6,4 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (400 ml) al residuo y la capa acuosa se ajustó a pH 8 con carbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración, se secó y se suspendió y se lavó con tolueno para obtener el compuesto diana.

25 RMN ¹H (DMSO-d6) δ 8,87 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 4,66 (2H, s), 3,83 (2H, t, J = 5,8Hz), 2,90 (2H, t, J = 5,8Hz). TR de CLEM(A) 1,75, m/z [M+H]⁺ 305/307.

Ejemplo de referencia 3

30 4-Chloro-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina



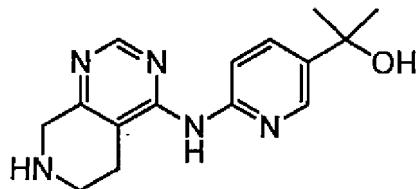
35 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 1 excepto porque se usó 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27-7,24 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 4,64 (2H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 5,7 Hz).

40 TR de CLEM (A) 1,87, m/z [M+H]⁺ 359/361.

Ejemplo de referencia 4

2-(6-((5,6,7,8-Tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol



5

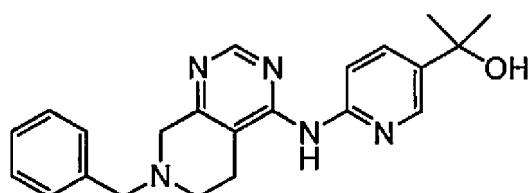
(Etapa 1) 6-((7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinato de metilo



10 Se suspendieron 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina disponible en el mercado (48 g), 6-aminonicotinato de metilo (31 g), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10,6 g), dppf (10,2 g) y carbonato de cesio (133 g) en dioxano (1000 ml), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el sólido precipitado se recogió por filtración y se suspendió y se lavó con tolueno para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 9,39 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,57 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,36-7,36 (5H, m), 3,85 (3H, s), 3,68 (2H, s), 2,77 (2H, d, J = 4,8 Hz), 2,74 (2H, d, J = 4,4 Hz). TR de CLEM (A) 1,09, m/z [M+H] $^+$ 376.

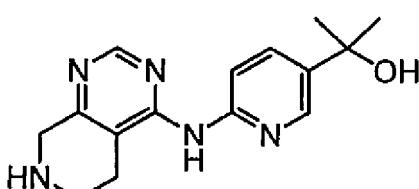
20 (Etapa 2) 2-(6-((7-Bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol



25 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 mol/l de éter, 60 ml) en refrigeración con hielo a una solución en THF (400 ml) del compuesto (15 g) obtenido en la etapa 1. El baño de hielo se retiró después de la finalización de la adición gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 8,78 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,38-7,25 (5H, m), 5,16 (1H, s), 3,67 (2H, s), 2,72 (4H, s), 1,45 (6H, s). TR de CLEM (A) 0,81, m/z [M+H] $^+$ 376.

30 (Etapa 3) 2-(6-((5,6,7,8-Tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol

35



40 El compuesto (25 g) obtenido en la etapa 2, hidróxido de paladio (50 % húmedo) (9,3 g) y formiato amónico (33,6 g) se suspendieron en metanol (620 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar los materiales insolubles y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco.

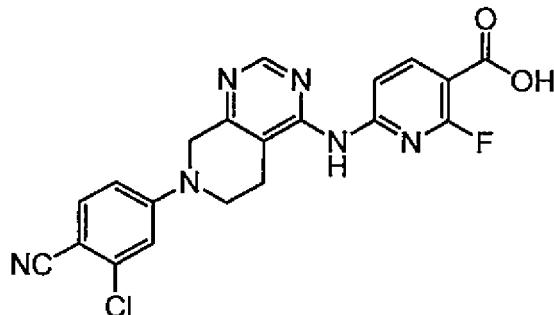
RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 8,71 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J =

8,6, 2,4 Hz), 5,16 (1H, s), 3,72 (2H, s), 3,16 (1H, s), 2,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,59 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,45 (6H, s).
 TR de CLEM (A) 0,43, m/z [M+H]⁺ 286.

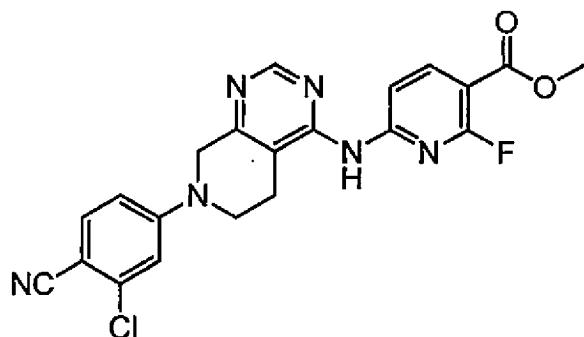
Ejemplo de referencia 5

5

Ácido 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotínico



10 (Etapa 1) 6-((7-(3-Cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotinato de metilo



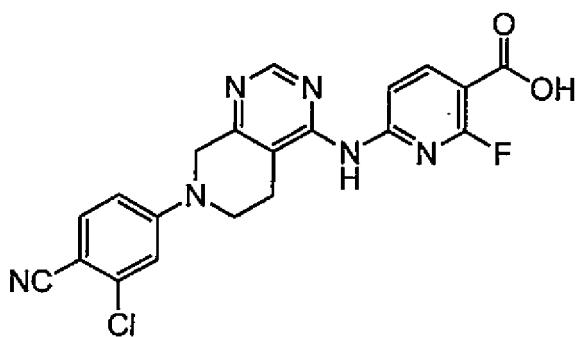
15 El compuesto (88 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, éster metílico del ácido 6-amino-2-fluoronicotínico disponible en el mercado (35 mg), Pd₂(dba)₃ (19 mg), dppf (23 mg),

y carbonato de cesio (201 mg) se suspendieron en dioxano (0,7 ml), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 140 °C durante 50 minutos. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por chromatografía en columna preparativa de HPLC preparativa de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color pardo oscuro.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,76 (1H, s), 8,56 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,43 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,49 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz).

TR de CLEM (A) 1,83, m/z [M+H]⁺ 439/441.

25 (Etapa 2) Ácido 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotínico



30 Se añadió una solución acuosa (0,5 ml) de hidróxido sódico 5,0 mol/l a una solución en etanol (0,5 ml) del compuesto (10 mg) obtenido en la etapa 1 a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió ácido clorhídrico 5,0 mol/l (0,55 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto diana.

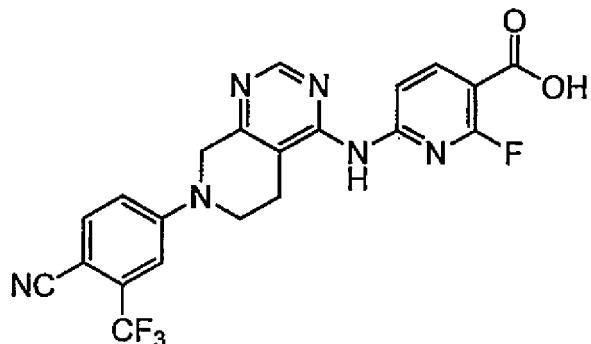
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,23 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,12 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, d, J =

9,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 4,50 (2H, s), 3,79 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,87 (2H, t, J = 4,8 Hz).

TR de CLEM (A) 1,51, m/z [M+H]⁺ 425/427.

5 **Ejemplo de referencia 6**

Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotínico



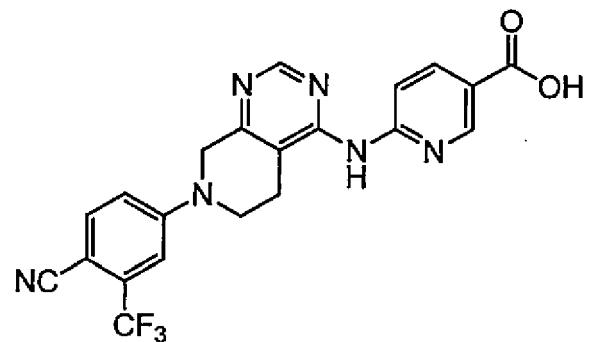
10 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 5 excepto porque se usó el Ejemplo de Referencia 1 en lugar del Ejemplo de Referencia 2.

15 RMN ¹H (DMSO-d6) δ : 13,17 (1H, s a), 9,86 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J = 9,9, 8,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,61 (2H, s), 3,85 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,93 (2H, t, J = 5,1 Hz).

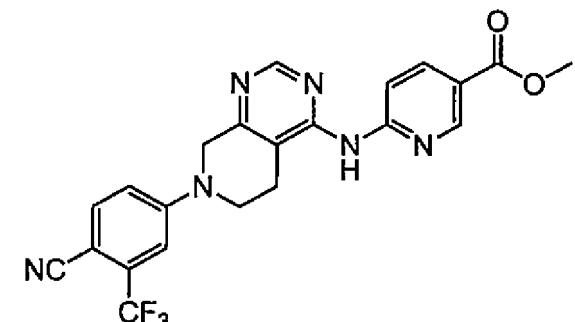
TR de CLEM (A) 1,62, m/z [M+H]⁺ 459.

20 **Ejemplo de referencia 7**

Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico



25 (Etapa 1) Éster metílico del ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico



30 El compuesto (10,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, 6-aminonicotinato de metilo (4,49 g), Pd(dba)₂ (1,70 g), dppf (1,64 g) y carbonato de cesio (24,1 g) se suspendieron en dioxano (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua a la misma. El sólido precipitado se recogió por filtración y el sólido resultante se purificó por

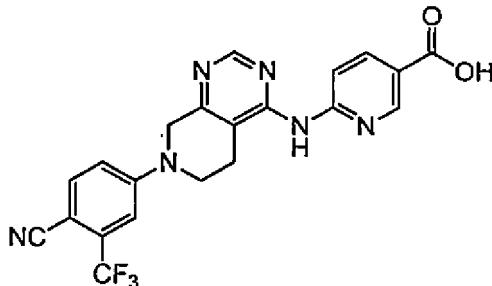
cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 9,42 g (70 %) del compuesto diana.

RMN ^1H (DMSO-d6) δ 9,63 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,27-8,21 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,0Hz), 4,57 (2H, s), 3,85-3,80 (5H, m), 2,91 (2H, t, 5,2 Hz).

TR de CLEM(A) 1,77, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

5

(Etapa 2) Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico

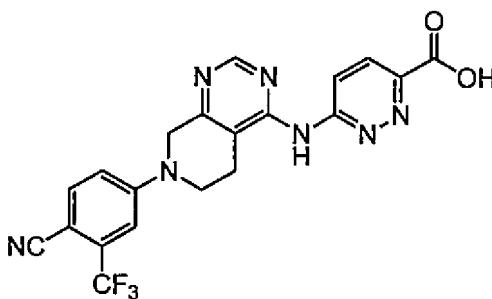


- 10 Una solución acuosa (11 ml) de hidróxido sódico 5,0 mol/l se añadió a una suspensión en metanol (100 ml) del compuesto (9,21 g) obtenido en la etapa 1 y después la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 5,0 mol/l. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener 8,24 g (92 %) del compuesto diana como un producto en bruto.
- 15 RMN ^1H (DMSO-d6) δ 9,59 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,67 (1H, s), 8,27-8,23 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 4,60 (2H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,93 (2H, t, J = 5,6Hz). TR de CLEM(A) 1,48, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

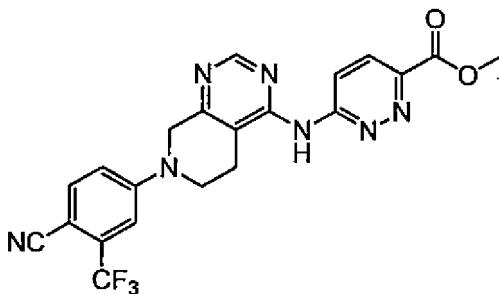
Ejemplo de referencia 8

20

Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxílico



- 25 (Etapa 1) 6-((7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxilato de metilo



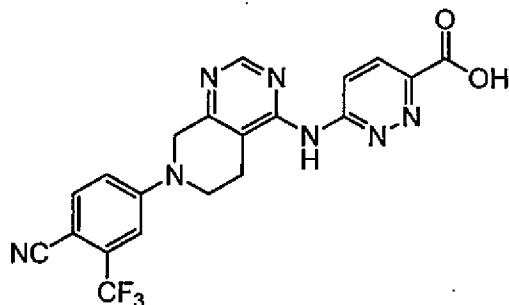
- 30 Realizando la misma operación que en el Ejemplo de Referencia 7 (Etapa 1) y usando un 6-aminopyridazin-3-carboxilato de metilo disponible en el mercado (100 mg) en lugar de 6-aminonicotinato de metilo, se obtuvieron 38 mg del compuesto diana.

RMN ^1H (DMSO-d6) δ 10,39 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,8Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,0Hz), 4,60 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 6,0Hz), 2,97 (2H, t, 5,6Hz).

35

(Etapa 2) Ácido 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-

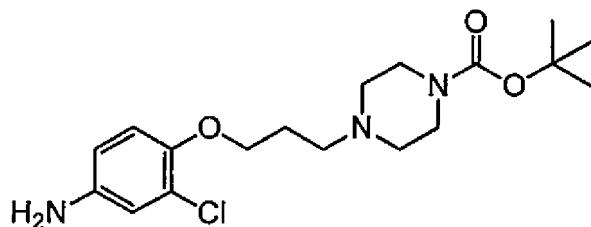
carboxílico



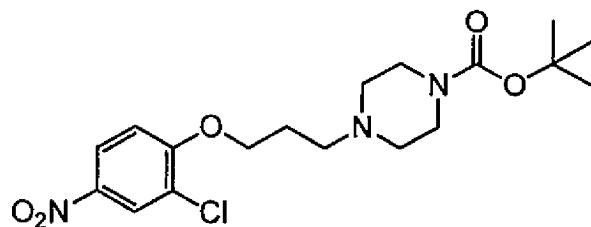
- 5 Realizando la misma operación que en el Ejemplo de Referencia 7 (Etapa 2) y usando el compuesto (2,30 g) obtenido en esta etapa 1 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (Etapa 1), se obtuvieron 2,04 g del compuesto diana.
- 10 RMN ^1H (DMSO-d6) δ 10,32 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 9,6Hz), 8,13 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 4,60 (2H, s), 3,85 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,97 (2H, t, 6,0Hz). TR de CLEM(A) 1,42, m/z [M+H] $^+$ 442.

Ejemplo de referencia 94-(3-(4-Amino-2-clorofenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15

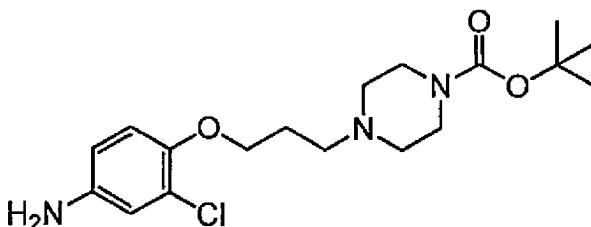
(Etapa 1) 4-(3-(2-Cloro-4-nitrofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20



- 25 Se añadieron 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (320 mg) e hidruro sódico (al 60 % en aceite, 83 mg) a una solución en THF (3 ml) de 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto diana.

- 30 RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 1,94-2,04 (2H, m), 2,36-2,44 (4H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 (4H, s a), 4,11 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz). TR de CLEM (B) 1,01, m/z [M+H] $^+$ 400/402.

(Etapa 2) 4-(3-(4-Amino-2-clorofenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

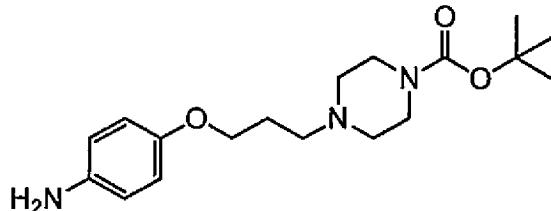
Se añadieron monohidrato de hidrazina (1 ml) y níquel Raney desarrollado (0,3 ml) a una solución en metanol (10 ml) del compuesto (180 mg) obtenido en la etapa 1 a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se retiró por filtración a través de Celite y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un material amorfó de color amarillo.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,89-2,04 (2H, m), 2,35-2,46 (4H, m), 2,55 (2H, t a, J = 7,3 Hz), 3,43 (4H, s a), 3,99 (2H, t a, J = 6,2 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,78 (1H, d a, J = 8,4 Hz).

10 TR de CLEM (B) 0,80, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370/372.

Ejemplo de referencia 10

25 4-(3-(4-Aminofenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



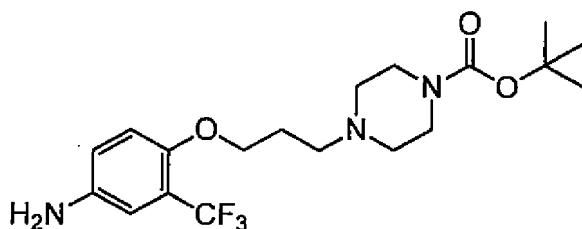
15 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 9 excepto porque se usó 1-fluoro-4-nitrobenceno en lugar de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,86-1,98 (1H, m), 2,40 (2H, t a, J = 4,6 Hz), 2,51 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,43 (2H, t a, J = 4,6 Hz), 3,94 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz).

TR de CLEM (B) 0,70, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.

Ejemplo de referencia 11

25 4-(3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



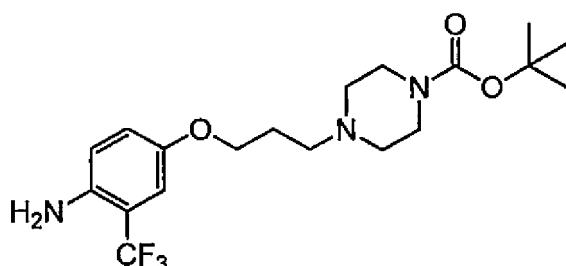
30 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 9 excepto porque se usó 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,90-2,01 (2H, m), 2,40 (4H, t a, J = 4,4 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,43 (4H, t a, J = 4,4 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,6 Hz).

TR de CLEM (B) 0,85, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.

Ejemplo de referencia 12

35 4-(3-(4-Amino-3-(trifluorometil)fenoxy)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



40 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 9 excepto porque se usó 1-fluoro-4-nitro-3-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno.

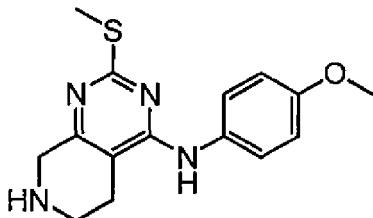
RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 2,40 (4H, t a, J = 4,8 Hz), 2,51 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,44 (4H, t a, J = 4,8 Hz), 3,86

(2H, s a), 3,95 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,9 Hz).
TR de CLEM (B) 0,98, m/z $[M+H]^+$ 404.

Ejemplo de referencia 13

5

N-(4-Metoxifenil)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-4-amina

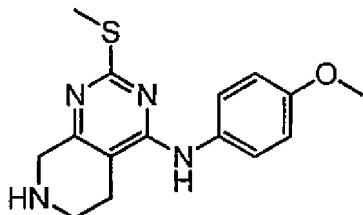


10 (Etapa 1) 7-Bencil-N-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



- 15 Se añadió ácido yodhídrico (solución acuosa al 50 %, 2,5 ml) a una solución en dioxano (30 ml) de una 7-bencil-4-cloro-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina disponible en el mercado (1,57 g), 4-metoxianilina (756 mg) y yoduro sódico (767 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y el residuo precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color pardo.
- 20 RMN 1H (DMSO-d6) δ 8,81 (1H, s), 7,62-7,71 (2H, m), 7,49-7,52 (5H, m), 6,86-7,01 (2H, m), 3,81-4,67 (1H, m), 3,87-4,03 (6H, m), 3,75 (3H, s), 2,82-3,03 (2H, m), 2,35 (3H, s).
TR de CLEM (B) 1,14, m/z $[M+H]^+$ 393.

25 (Etapa 2) N-(4-Metoxifenil)-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

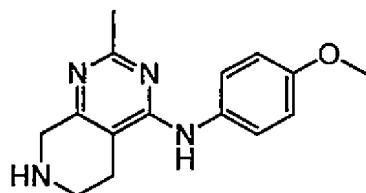


- 30 Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,279 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (10 ml) del compuesto (507 mg) obtenido en la etapa 1 y diisopropiletilamina (0,89 ml) en un baño de hielo. El baño de hielo se retiró y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después se le añadió metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después se añadió cloroformo al residuo. El residuo precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco.
- 35 RMN 1H (CDCl₃) δ 7,41-7,50 (2H, m), 6,83-6,94 (2H, m), 6,26 (1H, s a), 4,49 (2H, s a), 3,80-3,84 (3H, m), 3,74 (3H, s), 2,52 (2H, t a, J = 5,4 Hz), 2,46 (3H, s).
TR de CLEM (B) 0,97, m/z $[M+H]^+$ 303.

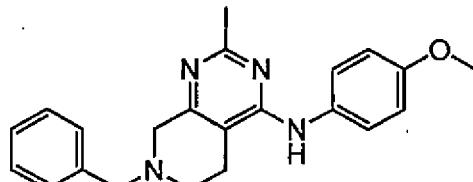
Ejemplo de referencia 14

40

N-(4-Metoxifenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



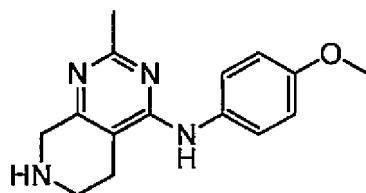
(Etapa 1) 7-Bencil-N-(4-metoxifenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



5

Se añadió 4-metoxianilina (97 mg) a una solución en acetonitrilo (2 ml) de 7-bencil-4-cloro-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina disponible en el mercado (206 mg) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó con irradiación con microondas a 180 °C durante 10 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. El residuo precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color pardo claro.
 10 RMN 1 H (CDCl₃) δ 7,26-7,56 (8H, m), 6,83-7,08 (2H, m), 3,87-3,96 (2H, m), 3,81 (3H, s), 2,45-3,12 (6H, m), 2,05 (3H, s).
 15 TR de CLEM (B) 0,93, m/z [M+H]⁺ 361.

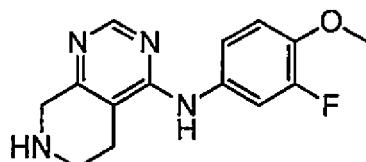
(Etapa 2) N-(4-Metoxifenil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



20 El compuesto (210 mg) obtenido en la etapa 1, paladio al 10 %/carbono (40 mg) y formiato amónico (184 mg) se suspendieron en metanol (6 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Los materiales insolubles se retiraron por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de la extracción tres veces con una mezcla de disolventes de cloroformo y metanol. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico. Despues, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto diana como un producto en bruto en forma de un sólido de color pardo claro.
 25 TR de CLEM (B) 0,51, m/z [M+H]⁺ 271.

Ejemplo de referencia 15

30 N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

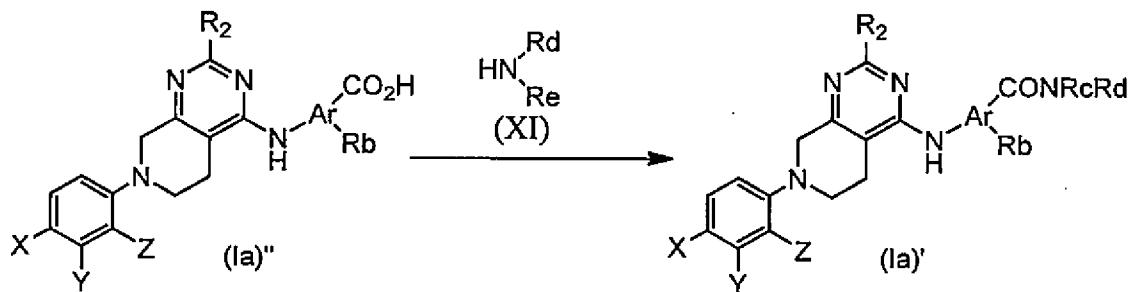


35 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto diana por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 14 excepto porque se usó 7-bencil-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina disponible en el mercado en lugar de 7-bencil-4-cloro-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina y que se usó 3-fluoro-4-metoxianilina en lugar de 4-metoxianilina.
 TR de CLEM(A) 0,82, m/z [M+H]⁺ 275.

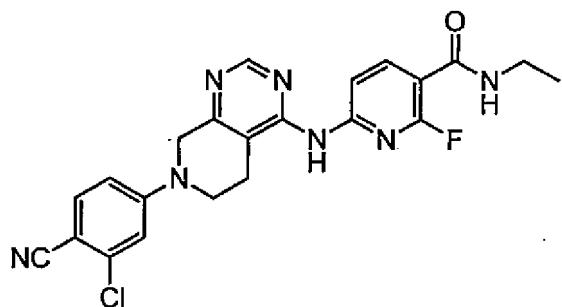
40 Ejemplo de Producción A

Un compuesto de partida (Ia)" y la amina (XI) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia)' (Ejemplos 1 a 11). Como un procedimiento típico, se muestra a

continuación el procedimiento de producción del Ejemplo 1. Los compuestos de los Ejemplos 2 a 11 se produjeron cada uno por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (Ia)" y la amina (XI) como se muestra en Tablas 1 y 2.



Ejemplo 1 6-((7-(3-Cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida



15

Se añadieron secuencialmente WSC.HCl (5,8 mg), HOBT (4,7 mg), y una solución en THF de etilamina (2 mol/l, 0,012 ml) a una solución en DMA (0,5 ml) de ácido 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoronicotínico (8,6 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

[Tabla 1]

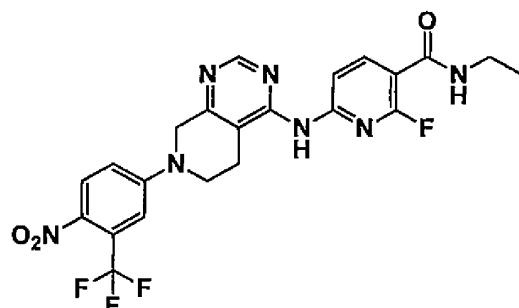
Ejemplo	(Ia)"	(XI)	Compuesto de Producción (Ia)'
1	Ejemplo de referencia 5	etilamina	6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida
2	Ejemplo de referencia 5	metilamina	6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida
3	Ejemplo de referencia 6	metilamina	6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida
4	Ejemplo de referencia 6	etilamina	6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethyl-2-fluoronicotinamida
5	Ejemplo de referencia 7	etilamina	6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylnicotinamida
6	Ejemplo de referencia 7	HN	4-(4-((5-(azepano-1-carbonil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

[Tabla 2]

Ejemplo	(Ia)"	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)'
7	Ejemplo de referencia 7		N-(tert-butoxi)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida
8	Ejemplo de referencia 7		(2-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxamido)ethyl carbamato de <i>terc</i> -butilo
9	Ejemplo de referencia 8		6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridazin-3-carboxamida
10	Ejemplo de referencia 8	etilamina	6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylpiridazin-3-carboxamida
11	Ejemplo de referencia 8		6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)piridazin-3-carboxamida

Ejemplo de Producción B

5 Ejemplo 12 N-Etil-2-fluoro-6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida

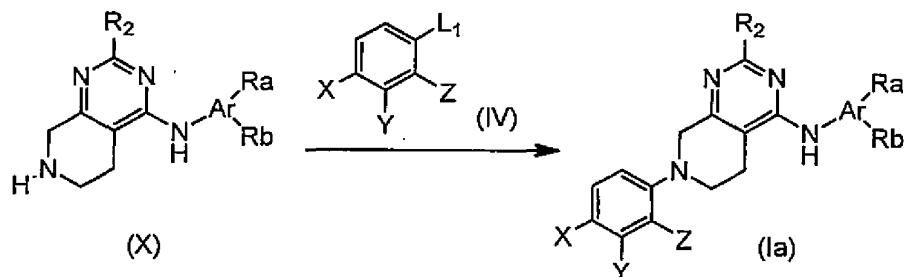


10 Se obtuvo ácido 2-fluoro-6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotínico por el mismo procedimiento que el Ejemplo de Referencia 5 excepto porque se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y que se usó 6-amino-2-fluoronicotinato de etilo en lugar de 6-aminonicotinato de metilo. También se realizó el procedimiento del Ejemplo 1 usando el producto resultante para obtener el compuesto diana.

15

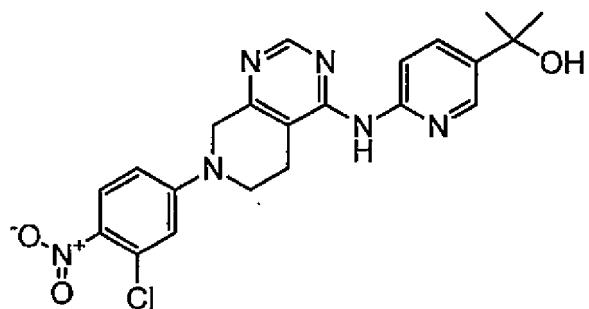
Ejemplo de Producción C

20 Un compuesto de partida (X) y un compuesto (IV) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia) (Ejemplos 13 a 22). Como un procedimiento típico, se muestra a continuación el procedimiento de producción del Ejemplo 13. Los compuestos de los Ejemplos 14 a 22 se produjeron cada uno por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (X) y el compuesto (IV) como se muestra en las Tablas 3 y 4.



25

Ejemplo 13 2-((7-(3-Cloro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol



El compuesto (50 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, 4-fluoro-1-nitro-2-clorobenceno (37 mg) y carbonato potásico (97 mg) se suspendieron en DMSO (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los materiales insolubles se retiraron de la mezcla de reacción por filtración y después el filtrado se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

[Tabla 3]

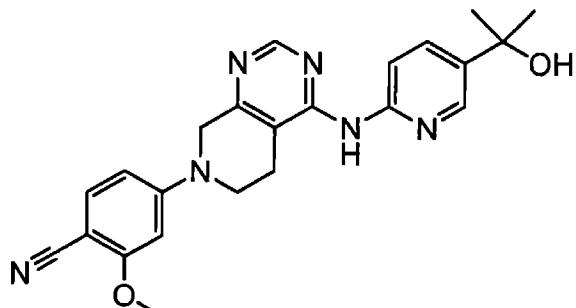
Ejemplo	(X)	(IV)	Compuesto de Producción (Ia)
13	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-chloro-4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
14	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
15	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-metoxi-4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
16	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-metil-4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
17	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-bromo-4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol
18	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol

[Tabla 4]

Ejemplo	(X)	(IV)	Compuesto de Producción (Ia)
19	Ejemplo de referencia 4		2-(6-((7-(3-isopropoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il) propan-2-ol
20	Ejemplo de referencia 4		4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metilbenzonitrilo
21	Ejemplo de referencia 15		N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
22	Ejemplo de referencia 15		7-(3-cloro-4-nitrofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

Ejemplo de Producción D

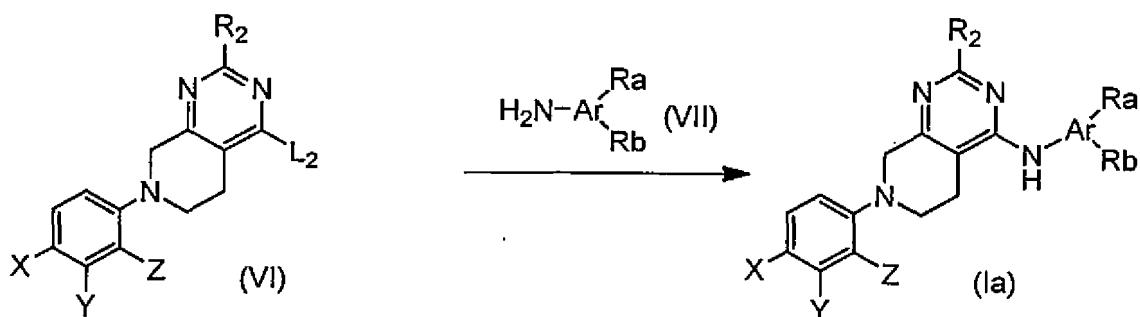
- 5 **Ejemplo 23 4-(4-((5-(2-Hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metoxibenzonitrilo**



- 10 Se suspendieron 2-(6-((5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol (20 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (22 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (6,4 mg), Xantphos (8,1 mg) y *terc*-butóxido sódico (10 mg) en dioxano (0,4 ml), seguido de agitación con irradiación con microondas a 130 °C durante 40 minutos. Los materiales insolubles se retiraron de la mezcla de reacción por filtración y la solución resultante se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

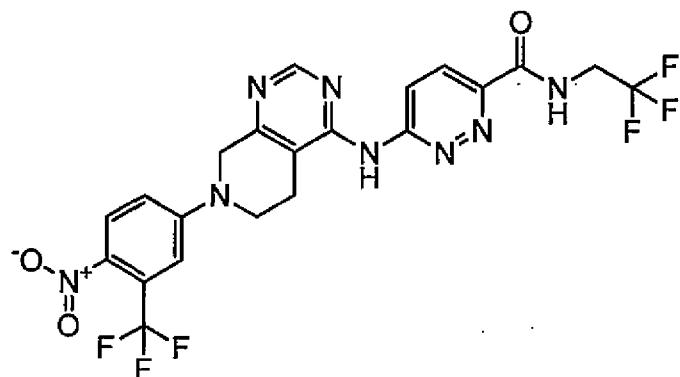
Ejemplo de Producción E

- 20 Un compuesto de partida (VI) y la amina (VII) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia) (Ejemplos 24 y 25). Como un procedimiento típico, se muestra a continuación el procedimiento de producción del Ejemplo 24. El compuesto del Ejemplo 25 se produjo por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (VI) y la amina (VII) como se muestra en la Tabla 5.



Ejemplo 24 6-((7-(4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridazin-3-carboxamida

5



El compuesto (20 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, 6-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-3-carboxamida disponible en el mercado (15 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (5,1 mg), dppf (6,2 mg) y carbonato de cesio (55 mg) se suspendieron en dioxano (0,4 ml) y NMP (0,02 ml), seguido de agitación con irradiación con microondas a 140 °C durante 45 minutos. Los materiales insolubles se retiraron de la mezcla de reacción por filtración y la solución resultante se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

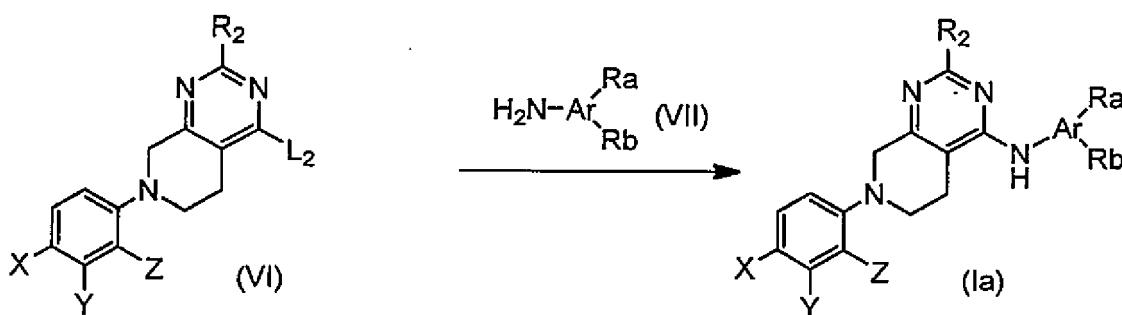
15

[Tabla 5]

Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
24	Ejemplo de referencia 3	6-amino-N-trifluoroetil)pirazina-3-carboxamida	6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridazin-3-carboxamida
25	Ejemplo de referencia 3		N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

Ejemplo de Producción F

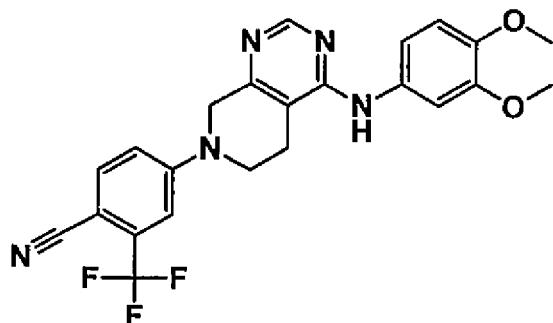
Un compuesto de partida (VI) y la amina (VII) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia) (Ejemplos 26 a 34). Como un procedimiento típico, se muestra a continuación el procedimiento de producción del Ejemplo 26. Los compuestos de los Ejemplos 27 a 34 se produjeron cada uno por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (VI) y la amina (VII) como se muestra en Tablas 6 y 7.



Ejemplo 26
(trifluorometil)benzonitrilo

5

4-(4-((3,4-Dimetoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



El sólido (5,7 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia, 1,3,4-dimetoxianilina (11,5 mg) y ácido (+)-10-10
10 alcanforsulfónico (5,6 mg) se suspendieron en *terc*-butanol (1 ml), seguido de agitación con irradiación con
microondas a 140 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno y
después el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción
resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

[Tabla 6]

Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
26	Ejemplo de referencia 1		4-(4-((3,4-dimethoxyphenyl)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
27	Ejemplo de referencia 1		4-(4-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
28	Ejemplo de referencia 2		4-(4-((4-(2-oxa-6-aza-7-oxanorbornane-5-yl)phenyl)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-chlorobenzonitrilo
29	Ejemplo de referencia 2		5-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)isoindolin-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
30	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 9	4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo

[Tabla 7]

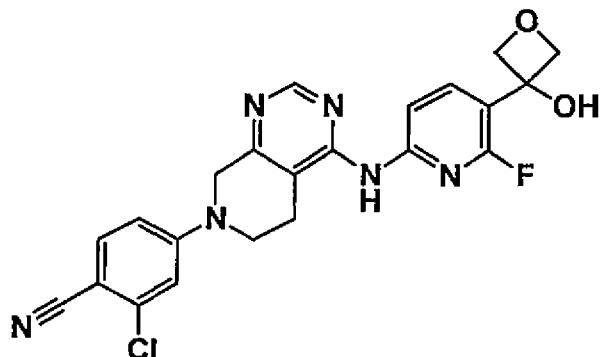
Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
31	Ejemplo de referencia 3		N-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)phenyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

(continuación)

Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
32	Ejemplo de referencia 3		7-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1 H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
33	Ejemplo de referencia 3		N-(3-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina
34	Ejemplo de referencia 3		N-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina

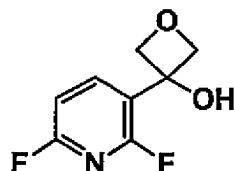
Ejemplo de Producción G

5 Ejemplo 35 2-Cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



(Etapa 1) 3-(2,6-Difluoropiridin-3-il)oxetan-3-ol

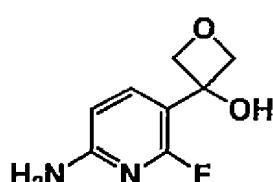
10



15 Una solución en THF (15 ml) de 2,6-difluoropiridina (825 mg) se enfrió a -78 °C y se le añadió gota a gota LDA (2,0 mol/l, 5,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se le añadió oxetan-3-ona (580 mg), seguido de agitación a -78 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato sódico y después se concentró para obtener el compuesto diana en forma de un material oleoso de color pardo.

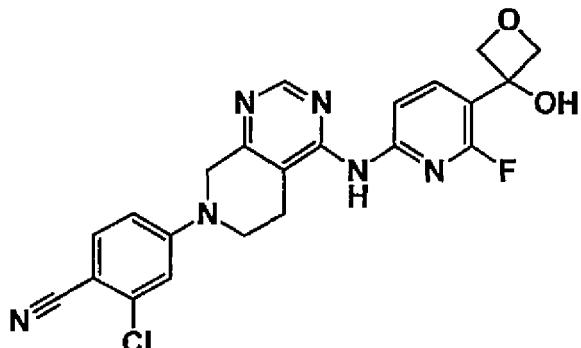
(Etapa 2) 3-(6-Amino-2-fluoropiridin-3-il)oxetan-3-ol

20



25 Una solución acuosa al 28 % de amoníaco se añadió a una solución en NMP (0,5 ml) del compuesto (17 mg) obtenido en la etapa 1 a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. El disolvente se retiró por destilación con un flujo de nitrógeno y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto diana.

(Etapa 3) 2-Cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo



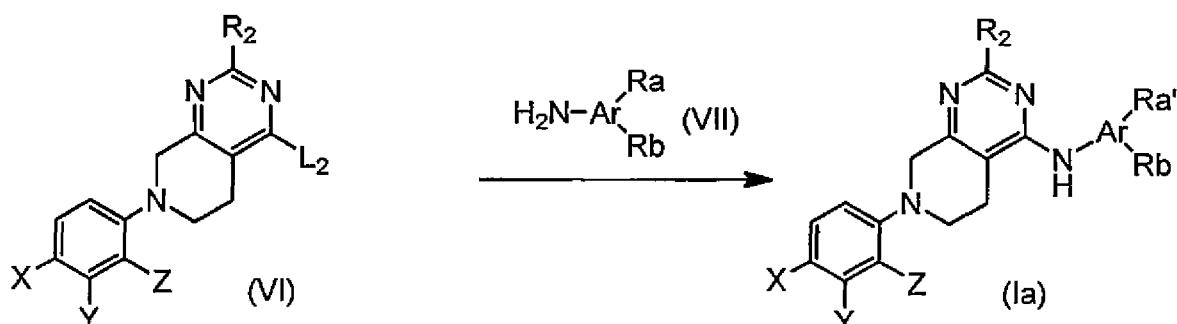
5

El compuesto (2,8 mg) obtenido en la etapa 2, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,7 mg), Xantphos (3,7 mg) y *terc*-butóxido sódico (10 mg) se suspendieron en DME (1 ml), seguido de agitación con irradiación con microondas a 100 °C durante 60 minutos. El disolvente se retiró por destilación con un flujo de nitrógeno y después el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

Ejemplo de Producción H

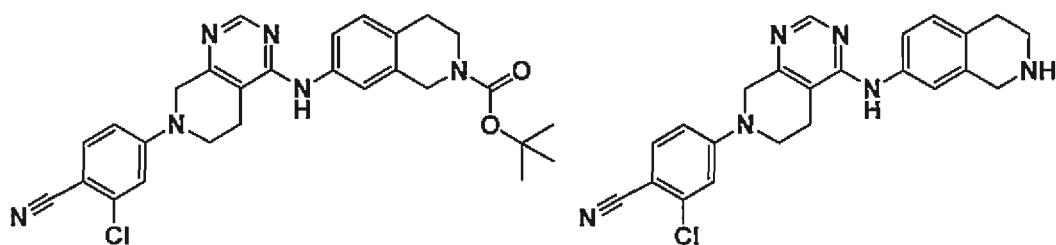
Un compuesto de partida (VI) y la amina (VII) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia) (Ejemplos 36 a 38). Como un procedimiento típico, se muestra a continuación el procedimiento de producción de los Ejemplos 36 y 37. El compuesto del Ejemplo 38 se produjo por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (VI) y la amina (VII) como se muestra en la Tabla 8.

20



Ejemplo 36 7-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo y Ejemplo 37 2-cloro-4-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo

25



Ejemplo 36

Ejemplo 37

El compuesto (7,4 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, éster *terc*-butílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (9,3 mg) y ácido (+)-10-alcanforsulfónico (2,5 mg) se suspendieron en *terc*-butanol (1 ml), seguido de agitación con irradiación con microondas a 140 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno y después el residuo se purificó por cromatografía en columna

preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

[Tabla 8]

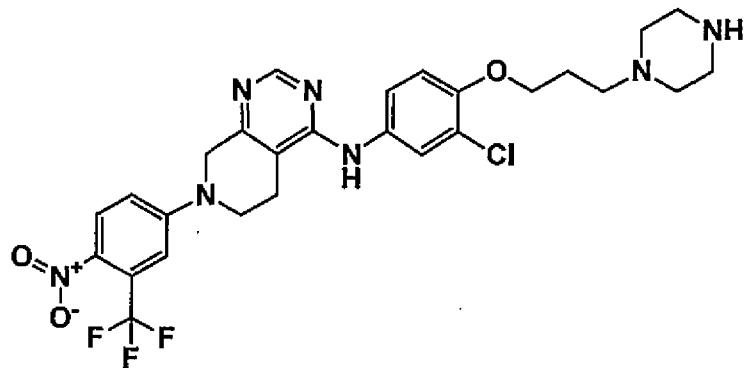
Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
36	Ejemplo de referencia 2	éster <i>terc</i> -butílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-carboxílico	7-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
37	Ejemplo de referencia 2	éster <i>terc</i> -butílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-carboxílico	2-cloro-4-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-il)benzonitrilo
38	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 11	2-cloro-4-(4-((4-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8 <i>H</i>)-il)benzonitrilo

5

Ejemplo de Producción I

Ejemplos 39, 40 y 41

10 (Etapa 1) N-[3-Cloro-4-(3-piperazin-1-ilpropoxi)fenil]-7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-6,8-dihidro-5*H*-pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



15 El compuesto (24 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y ácido (+)-10-alcanforsulfónico (26 mg) se suspendieron en *terc*-butanol (2 ml), seguido de agitación con irradiación con microondas a 135 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación con un flujo de nitrógeno y el residuo se usó en la siguiente reacción como un producto en bruto.

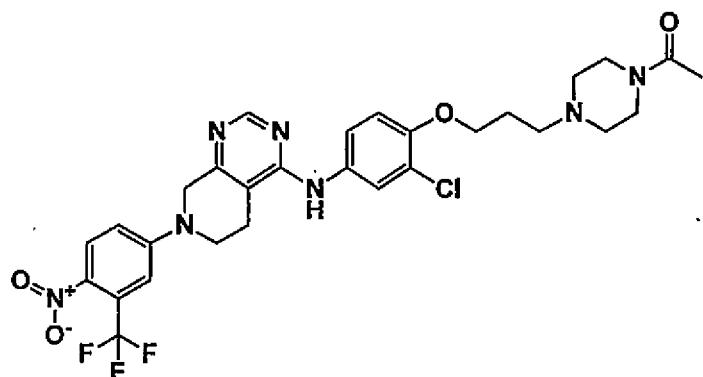
[M+H]⁺ 591/594.

20

(Etapa 2A)

1-(4-(3-(2-Cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona (Ejemplo 39)

25



El producto en bruto obtenido en la etapa 1 se dividió por igual en 5 fracciones y una de las fracciones se disolvió en piridina (0,2 ml). Se añadió anhídrido acético (0,01 ml) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de

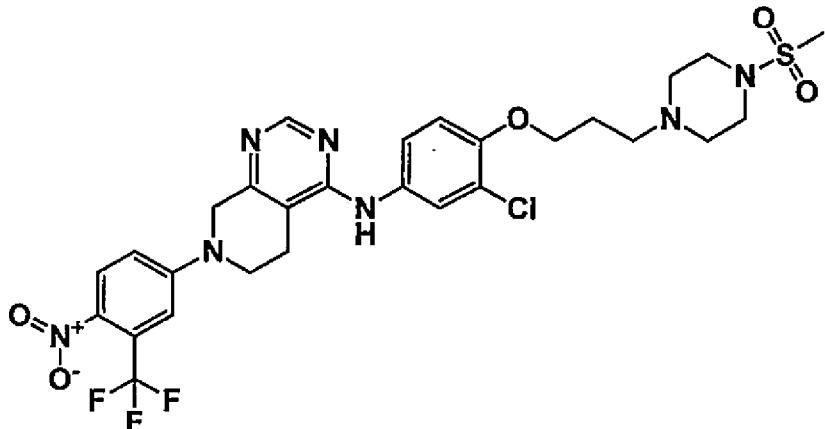
30

nitrógeno y después el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

(Etapa 2B)

5

N-(3-Cloro-4-(3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 40)



10

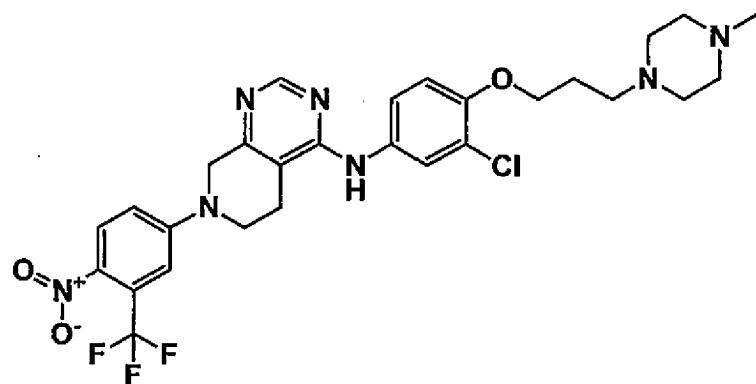
Una de las fracciones preparadas en la etapa 2 se disolvió en piridina (0,2 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,01 ml) a la solución a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

15

(Etapa 2C)

20

N-(3-Cloro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 41)



25

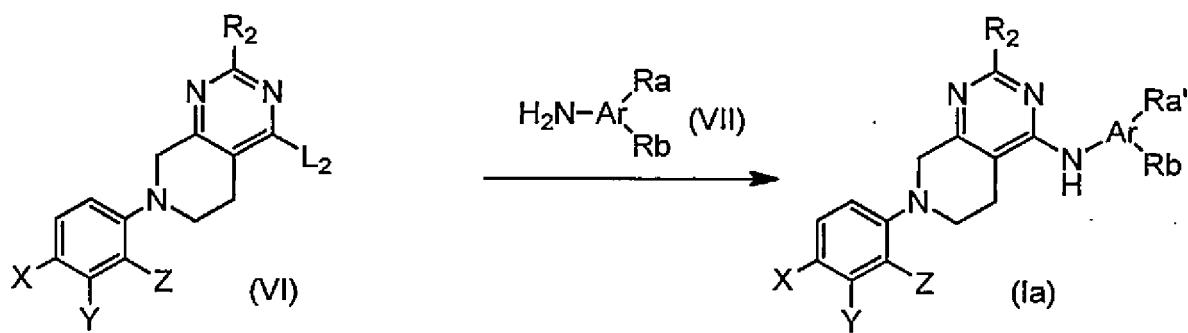
Se añadieron $Zn(BH_3CN)_2$ (solución a 0,3 mol/l en metanol, 0,3 ml) preparada por separado y una solución acuosa al 50 % de formaldehído (0,05 ml) a una de las fracciones preparadas en la etapa 2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno y después el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana.

30

Ejemplo de Producción J

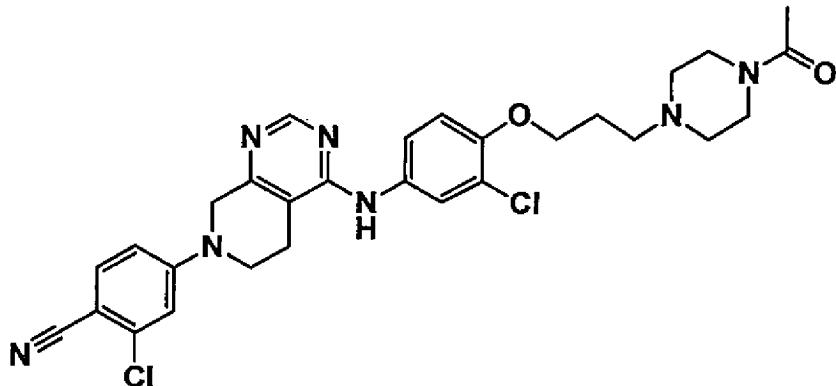
35

Un compuesto de partida (VI) y la amina (VII) se hicieron reaccionar de acuerdo con la siguiente fórmula de reacción para producir un compuesto de producción (Ia) (Ejemplos 42 a 46). Como un procedimiento típico, se muestra a continuación el procedimiento de producción del Ejemplo 42. Los compuestos de los Ejemplos 43 a 46 se produjeron cada uno por el mismo procedimiento cambiando el compuesto de partida (VI) y la amina (VII) como se muestra en la Tabla 9.



Ejemplo 42 4-(4-((4-(3-(4-Acetylpirazin-1-il)propoxi)-3-clorofenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo

5



El compuesto (2,9 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, el compuesto (4,4 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 y ácido (+)-10-alcanforsulfónico (4,2 mg) se suspendieron en *terc*-butanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 135 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno. Se añadieron piridina (0,2 ml) y anhídrido acético (0,1 ml) al residuo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se secó con un flujo de nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía en columna preparativa de HPLC de fase inversa. La fracción resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un producto amorfó de color amarillo.

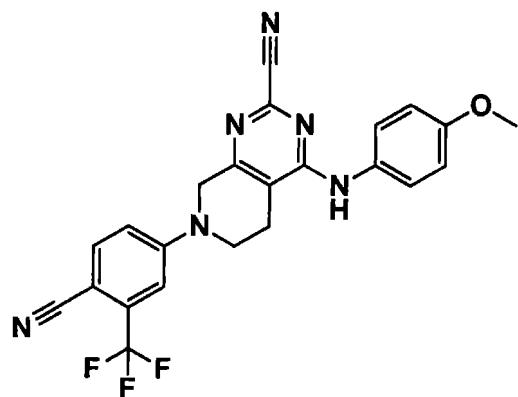
[Tabla 9]

Ejemplo	(VI)	(VII)	Compuesto de Producción (Ia)
42	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 9	4-(4-((4-(3-(4-acetylpirazin-1-il)propoxi)-3-chlorophenyl)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-chlorobenzonitrilo
43	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 11	4-(4-((4-(3-(4-acetylpirazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-chlorobenzonitrilo
44	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo de referencia 12	4-(4-((4-(3-(4-acetylpirazin-1-il)propoxi)-2-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
45	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 11	1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona
46	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 10	1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona

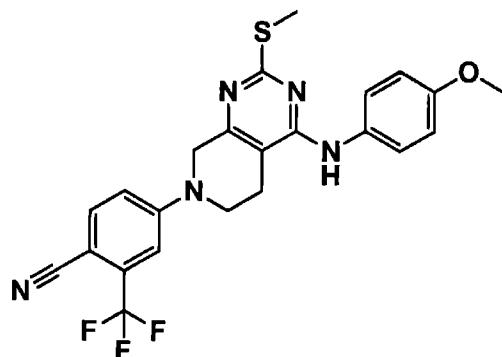
Ejemplo de Producción K

20

Ejemplo 47 7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-((4-metoxifenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo



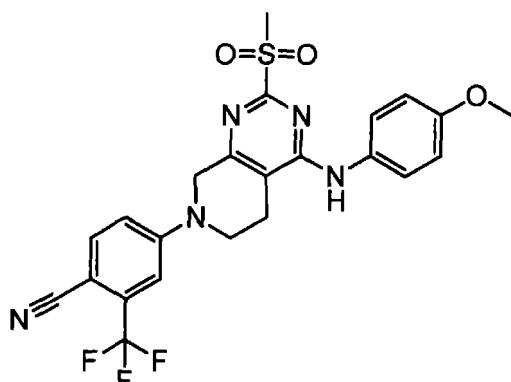
(Etapa 1) 4-(4-((4-Metoxifenil)amino)-2-(metiltio)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



5

El compuesto diana se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro por el mismo procedimiento que el Ejemplo 13 excepto porque se usó el compuesto (656 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 13 en lugar de 2-(6-((5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol y que se usó 4-fluoro-1-ciano-(2-trifluorometil)benceno (403 mg) en lugar de 4-fluoro-1-nitro-2-clorobenceno.

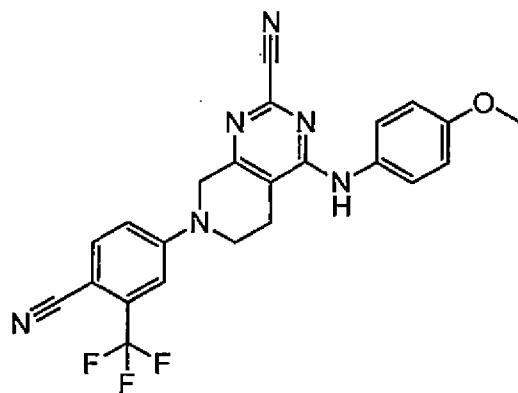
10 (Etapa 2) 4-(4-((4-Metoxifenil)amino)-2-(metilsulfonil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



15

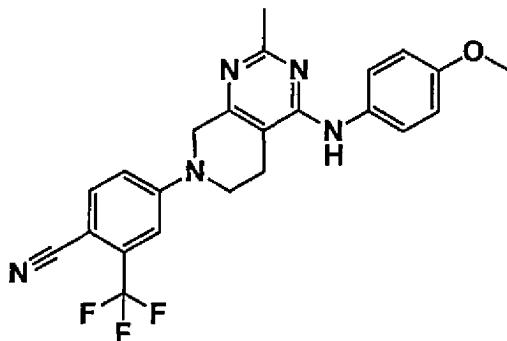
Se añadió mCPBA (157 mg) a una solución en cloroformo (4 ml) del compuesto (157 mg) obtenido en la etapa 1 a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con una mezcla de disolventes de cloroformo/metanol. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato sódico y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 (Etapa 3) 7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-((4-metoxifenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se añadió cianuro sódico (9 mg) a una solución en DMSO (1,5 ml) del compuesto (44 mg) obtenido en la etapa 2 a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto diana.

5 **Ejemplo 48 10 (trifluorometil)benzonitrilo**



15 El compuesto diana se obtuvo por el mismo procedimiento que el Ejemplo 47 excepto porque se usó el compuesto (117 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 14 en lugar de 2-(6-((5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol y que se usó 4-fluoro-1-ciano-(2-trifluorometil)benceno (90 mg) en lugar de 4-fluoro-1-nitro-2-clorobenceno.

20 Las Tablas 10 a 22 muestran las fórmulas estructurales y los valores de las propiedades físicas obtenidas por análisis de CL/EM de los compuestos de los Ejemplos 1 a 48.

[Tabla 10]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
1		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,76 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,60 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,69 (1H, s a), 4,49 (2H, s), 3,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,56-3,50 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz). TR de CL/EM (A) 1,7 min; m/z [M+H] ⁺ 452/454.
2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,76 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,61 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,71 (1H, s a), 4,49 (2H, s), 3,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,83 (2H, t, J = 5,9 Hz). TR de CL/EM (A) 1,59min; m/z [M+H] ⁺ 438/440.

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
3		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,77 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,61 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,71 (1H, s a), 4,55 (2H, s), 3,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,86 (2H, t, J = 5,7 Hz). TR de CL/EM (A) 1,68min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.
4		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,77 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,61 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 6,68 (1H, s a), 4,55 (2H, s), 3,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,55-3,51 (2H, m), 2,88-2,85 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz). TR de CL/EM (A) 1,77min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.

[Tabla 11]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
5		RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 1,10 (3H, t a, J = 7,3 Hz), 2,84 - 2,94 (2H, m), 3,18 - 3,40 (2H, m), 3,77 - 3,89 (2H, m), 4,55 (2H, s), 7,35 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, s a), 7,84 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,48 (1H, t a, J = 5,1 Hz), 8,60 (1H, s), 8,75 (1H, s a), 9,40 (1H, s a). TR de CL/EM (A) 1,47min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.
6		RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 1,42 - 1,76 (8H, m), 2,83 - 2,94 (2H, m), 3,34 - 3,44 (2H, m), 3,48 - 3,58 (2H, m), 3,79 - 3,89 (2H, m), 4,54 (2H, s), 7,35 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,79 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,84 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,16 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,33 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,30 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,7 min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.
7		RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 1,21 (6H, s), 2,84 - 2,93 (2H, m), 3,78 - 3,89 (2H, m), 4,55 (2H, s), 7,35 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, s a), 7,84 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,09 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 8,17 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,60 (1H, s), 8,67 (1H, s a), 9,44 (1H, s a), 10,97 (2H, s a). TR de CL/EM (A) 1,6min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.
8		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 9,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,75 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,27 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,93 (1H, s a), 4,57 (2H, s), 3,91 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,65 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 5,9 Hz), 2,99-2,96 (2H, m), 1,58 (9H, s). TR de CL/EM (A) 1,83min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584.

[Tabla 12]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
9		RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 0,62 - 0,72 (2H, m), 1,56 - 3,56 (5H, m), 3,79 - 3,92 (2H, m), 4,58 (2H, s a), 7,35 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,84 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,09 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,38 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,60 (1H, s a), 8,92 (1H, d a, J = 4,4 Hz), 10,02 - 10,15 (1H, s a). TR de CL/EM (A) 1,61min; m/z [M+H] $^+$ 481.
10		RMN ^1H (DMSO-d6) δ : 1,12 (2H, t a, J = 7,0 Hz), 2,90 - 3,01 (2H, m), 3,31 (s H, m), 3,79 - 3,88 (2H, m), 4,59 (2H, s), 7,36 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 7,42 (1H, s a), 7,84 (1H, d a, J = 8,9 Hz), 8,10 (1H, d a, J = 9,5 Hz), 8,41 (1H, d a, J = 9,5 Hz), 8,61 (1H, s), 8,93 - 9,03 (1H, m), 10,15 (2H, s a). TR de CL/EM (A) 1,6min; m/z [M+H] $^+$ 469.
11		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 9,02 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,75 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,13 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,07 (1H, s a), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,57 (2H, s), 4,33 (2H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,31 (1H, t, J = 2,6 Hz). TR de CL/EM (A) 1,73min; m/z [M+H] $^+$ 479.
12		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 8,78 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,61 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,32 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 6,70-6,68 (1H, m), 4,58 (2H, s), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,57-3,50 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz). TR de CL/EM (A) 1,71min; m/z [M+H] $^+$ 506.

[Tabla 13]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
13		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 8,68 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,20 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,5, 2,6 Hz), 4,52 (2H, s), 3,85 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,94 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,63 (6H, s). TR de CL/EM (A) 1,41 min; m/z [M+H] $^+$ 441/443.
14		RMN ^1H (CDCl ₃) δ : 8,68 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 4,57 (2H, s), 3,89 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,99 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,63 (6H, s). TR de CL/EM (A) 1,5min; m/z [M+H] $^+$ 475.

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
15		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,68 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,5, 2,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,53 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,85 (2H, t, J = 5,7 Hz), 1,25 (6H, s). TR de CL/EM (A) 1,24min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.
16		RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 9,05 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,05-7,02 (2H, m), 5,15 (1H, s a), 4,52 (2H, s), 3,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,59 (3H, s), 1,46 (6H, s). TR de CL/EM (A) 1,32min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.

[Tabla 14]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
17		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,60 (6H, s), 2,88 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,50 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,11 (1H, s a), 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,64 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,44min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485/487.
18		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,63 (6H, s), 2,93 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,76 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,44 (2H, s), 6,92 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,67 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,38min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459/461.
19		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,61 (7H, s), 2,86 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,48 (2H, s), 4,61 - 4,73 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,45min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.
20		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,66 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,82-6,80 (2H, m), 4,47 (2H, s), 3,79 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,50 (3H, s). TR de CL/EM (A) 1,21min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[Tabla 15]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
21		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,58 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,5, 2,6 Hz), 7,18-7,15 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,29 (1H, s), 4,53 (2H, s), 3,91-3,90 (5H, m), 2,78 (2H, t, J = 5,7 Hz). TR de CL/EM (A) 1,68min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.
22		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,58 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 12,8, 2,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 6,27 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,7 Hz). TR de CL/EM (A) 1,59min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430/432.
23		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,66 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,48 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 5,7 Hz). TR de CL/EM (A) 1,27min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.
24		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 9,05 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,77 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,05 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 4,61 (2H, s), 4,18 (2H, dt, J = 17,1, 8,0 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 5,5 Hz). TR de CL/EM (A) 1,93min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543.

[Tabla 16]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
25		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,53 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,0, 3,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,36 (1H, s), 4,53 (2H, s), 3,95-3,91 (5H, m), 2,83-2,81 (2H, m). TR de CL/EM (A) 1,54min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.
26		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,56 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,2Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,41 (1H, s a), 4,50 (2H, s), 3,89 (6H, s), 3,85 - 3,92 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 5,7 Hz). TR de CL/EM (A) 1,52min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

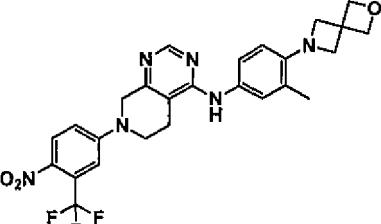
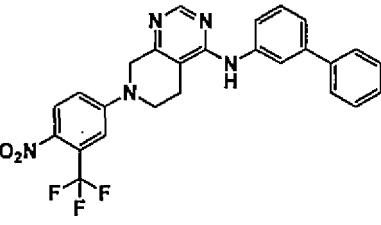
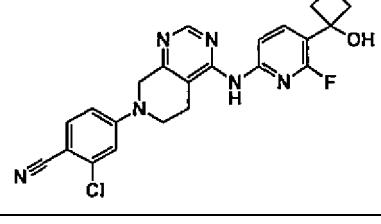
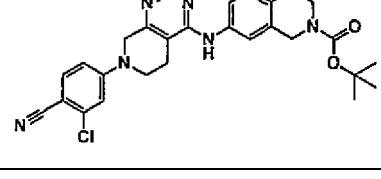
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
27		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,62 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 - 7,67 (2H, m), 7,23 - 7,27 (4H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,43 (1H, s a), 4,52 (2H, s), 3,89 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,81 (2H, t, J = 5,8 Hz). TR de CL/EM (B) 1,62 min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.
28		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,69 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,04 (4H, s), 4,45 (2H, s), 4,85 (4H, s), 6,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, s a), 8,50 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,34min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459/461.

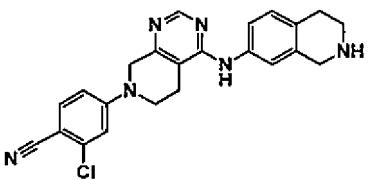
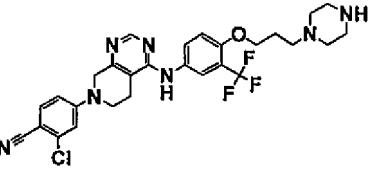
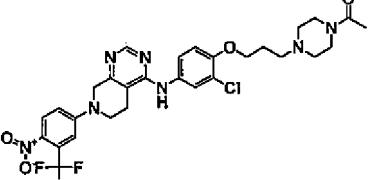
[Tabla 17]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
29		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 2,69 - 2,82 (2H, m), 3,75 - 3,90 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,58 - 4,75 (4H, m), 6,45 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 - 7,33 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 5,9 Hz). TR de CL/EM (A) 1,88min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503/505.
30		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,06 - 2,09 (2H, m), 2,76 - 2,83 (3H, m), 3,00 - 3,14 (4H, m), 3,18 - 3,25 (2H, m), 3,69 - 3,85 (4H, m), 3,86 - 3,93 (2H, m), 4,10 - 4,18 (2H, m), 4,53 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 - 8,12 (2H, m), 8,56 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,72min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 692/694.
31		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,78 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,88 - 3,92 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,53 (2H, s), 6,37 (1H, s a), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,56 (1H, s). TR de CL/EM (B) 1,13min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.
32		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 2,75 - 2,87 (4H, m), 3,65 (2H, s a), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,50 - 4,56 (2H, m), 4,57 - 4,62 (2H, m), 6,36 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 - 7,29 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,58 (1H, s). TR de CL/EM (B) 1,36min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571.

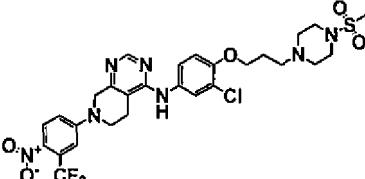
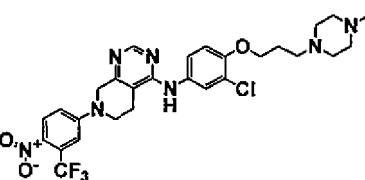
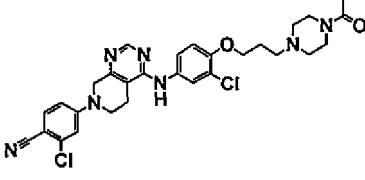
[Tabla 18]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
33		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (2H, s), 2,73 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 3,88 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 4,06 - 4,08 (3H, m), 4,54 - 4,60 (2H, m), 4,86 (3H, s), 6,43 (1H, s a), 6,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, s). TR de CL/EM (B) 1,14min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.
34		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,82 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,56 (2H, s), 6,53 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,34 - 7,42 (2H, m), 7,43 - 7,50 (3H, m), 7,60 (3H, d a, J = 1,1Hz), 7,79 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,62 (1H, s). TR de CL/EM (B) 1,4min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.
35		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,82 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,82 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,48 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,12 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, t, J = 9,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,72 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,56min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453/455.
36		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,74 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,82 (2H, t a, J = 5,5 Hz), 3,59 - 3,70 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,57 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,94min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517/519.

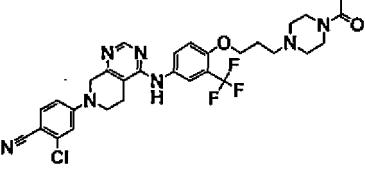
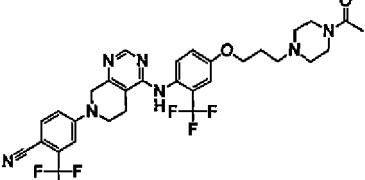
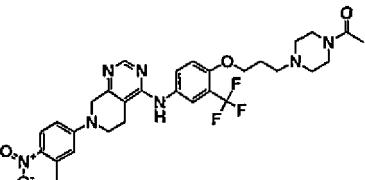
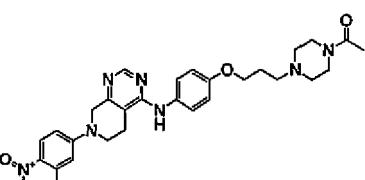
[Tabla 19]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
37		RMN ^1H (METANOL-d4) δ : 2,82 (2H, t a, J = 5,9 Hz), 3,11 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,51 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,85 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,36 (2H, s), 4,44 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,58 - 7,63 (2H, m), 8,39 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,11min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417/419.
38		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,47 (4H, s a), 2,55 (2H, t a, J = 7,3 Hz), 2,75 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 2,92 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,82 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,44 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,55 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,31 min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572/574.
39		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,12 (3H, s), 2,21 - 2,27 (2H, m), 2,80 (3H, d a, J = 4,4 Hz), 2,87 - 3,11 (6H, m), 3,75 (2H, s a), 3,89 (4H, s), 4,09 - 4,17 (2H, m), 4,52 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 - 8,11 (1H, m), 8,52 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,47min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634/636.

[Tabla 20]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
40		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,77 - 2,84 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,12 - 3,21 (6H, m), 3,60 (4H, s a, J = 4,4 Hz), 3,89 (3H, t a, J = 5,9 Hz), 4,12 (3H, t a, J = 5,5 Hz), 4,56 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,2, 2,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,54min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 670/672.
41		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,81 - 2,85 (2H, m), 2,90 - 2,99 (2H, m), 3,08 - 3,25 (8H, m), 3,87 - 3,94 (2H, m), 4,04 - 4,13 (2H, m), 4,54 (2H, s), 6,83 - 6,96 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,54 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,45min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 606/608.
42		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,18 - 2,31 (2H, m), 2,70 - 2,81 (2H, m), 2,91 - 3,16 (6H, m), 3,72 - 3,83 (4H, m), 3,87 (2H, s a), 4,05 - 4,16 (2H, m), 4,46 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,53 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,24min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 580/582.

[Tabla 21]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
43		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,20 - 2,31 (2H, m), 2,73 - 2,83 (2H, m), 2,89 - 3,12 (6H, m), 3,72 - 3,92 (6H, m), 4,14 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,47 (2H, s), 6,85 (2H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,99 (1H, dd a, J = 4,8, 2,6 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, s), 8,16 (1H, s), 8,54 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,32min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614/616.
44		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,04 - 2,15 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,71 - 2,88 (8H, m), 3,65 (6H, s a), 4,06 (2H, d a, J = 5,1 Hz), 4,51 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,19 (1H, d a, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, s a), 8,60 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,4min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 648.
45		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,12 (3H, s), 2,18 - 2,27 (2H, m), 2,80 - 2,89 (6H, m), 2,98 - 3,00 (2H, m), 3,70 - 3,77 (2H, m), 3,80 - 3,88 (2H, m), 3,88 - 3,93 (2H, m), 4,11 - 4,17 (2H, m), 4,55 (2H, s), 6,71 - 6,82 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,71 - 7,78 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,55 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,54min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 668.
46		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, s), 2,12 - 2,37 (2H, m), 2,70 - 2,94 (6H, m), 2,77 - 2,80 (2H, m), 3,56 - 3,79 (4H, m), 3,90 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,52 (2H, s), 6,35 (1H, s a), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 - 8,12 (2H, m), 8,54 (1H, s). TR de CL/EM (A) 1,38min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600.

[Tabla 22]

Ejemplo	Fórmula estructural	Valor de la propiedad física
47		RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40-7,47 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,88 - 6,97 (2H, m), 6,58 (1H, s a), 4,48 (2H, s), 3,87 (2H, t a, J = 5,6Hz), 3,83 (3H, s), 2,79 (2H, t a, J = 5,6 Hz). TR de CL/EM (B) 1,66min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.
48		RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 8,40 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,50 - 7,63 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 6,87 - 6,94 (2H, m), 4,45 (2H, s), 3,86 (2H, t a, J = 5,5Hz), 3,74 (3H, d, J = 1,0Hz), 2,73 (2H, t a, J = 5,5Hz), 2,34 (3H, s). TR de CL/EM (A) 1,57min; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

<Prueba de evaluación biológica>

5 Ejemplo de ensayo 1: Actividad antagonista para AR

La actividad antagonista para AR se evaluó de acuerdo con el siguiente método. Las células COS-7 (ATCC) se transfectaron con el vector pMMTV-luc (plásmido indicador que tiene, como elemento de respuesta a andrógenos, repetición terminal larga del virus de mamífero de ratón murino) y el vector pEX-hAR (vector de expresión del receptor de andrógenos humanos: que expresa el gen de AR humano bajo el control del promotor del CMV) mediante el uso de Nucleofector (marca registrada) Kit R (Lonza) como reactivo de transfección y Amaxa (Lonza). Las células COS-7 obtenidas después de la transfección se sembraron en una microplaca de fondo transparente de 96 pocillos (BD) a $1,5 \times 10^4$ /pocillo con RPMI1640 libre de rojo fenol que contenía suero bovino fetal tratado con carbón al 10 % (más adelante, DCC-FBS) (más adelante, el medio se conoce como medio de evaluación) y luego se cultivaron durante la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contenía dihidrotestosterona (DHT) (concentración final de DHT: 1 nmol/l) o el medio de evaluación que contenía el compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo (Bicalutamida) (concentración final del compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo: 5, 14, 41, 123, 370, 1111, 3333 o 10000 nmol/l), seguido de cultivo durante 24 horas. A continuación, se midió el valor de la actividad de transcripción del plásmido indicador. La actividad de transcripción se midió usando el sistema de ensayo de luciferasa Bright-GI™ (Promega). A partir de la actividad de transcripción medida, se calculó la concentración de inhibición de la actividad de transcripción del 50 % (valor de IC_{50}) mediante regresión logística cuando el valor de la actividad de transcripción obtenido usando 1 nmol/l de DHT fue del 100 % y el valor de la actividad de transcripción obtenido usando el medio de evaluación solo fue del 0 %.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 23. Cuando se comparan con bicalutamida (ejemplo comparativo), los compuestos de los Ejemplos exhibieron una actividad antagonista para AR igual o mayor que la de bicalutamida.

[Tabla 23]

Ejemplo	IC_{50} μM del antagonista de ARN	Ejemplo	IC_{50} μM del antagonista de ARN
1	0,0026	19	1,3
2	0,033	20	0,48
3	0,031	23	0,019
4	0,045	24	0,18
5	0,10	26	1,1
6	0,13	27	1,0
7	0,38	28	0,68
8	0,059	29	0,22
9	0,030	35	0,12
10	0,0070	36	0,18

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ μ M del antagonista de ARN	Ejemplo	Cl ₅₀ μ M del antagonista de ARN
11	0,025	37	0,69
13	0,032	38	0,95
14	0,070	42	0,56
15	0,26	43	0,30
16	0,070	47	0,70
17	0,030	48	1,0
18	1,0	Bicalutamida	1,3

Ejemplo de ensayo 2: Actividad inhibitoria sobre la proliferación de células de cáncer de próstata dependiente de andrógenos

- 5 Las células de cáncer de próstata humano LNCaP (referencia no patentada 5) que tienen un gen amplificado del receptor de andrógenos se sembraron en una microplaca de fondo transparente de 96 pocillos (BD) a $4,0 \times 10^3$ /pocillo con RPMI1640 libre de rojo fenol que contenía DCC-FBS al 5 % (en adelante, el medio se conoce como medio de evaluación) y luego se cultivaron durante la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contenía DHT (concentración final de DHT: 1 nmol/l) o el medio de evaluación que contenía el compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo (Bicalutamida) (concentración final del compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo: 5, 14, 41, 123, 370, 1111, 3333, 10000 o 30000 nmol/l), seguido de cultivo durante 72 horas. A continuación, se midió el número de células viables. El número de células viables se midió utilizando Cell Counting Kit-8 (DOJINDO LABORATORIES). A partir del número medido de células viables, se calculó la concentración de inhibición de la proliferación del 50 % (valor GI₅₀) mediante regresión logística cuando la actividad de proliferación celular obtenida usando 1 nmol/l de DHT fue del 100 % y la actividad de proliferación celular obtenida usando el medio de evaluación fue solo del 0 %.

Los resultados se muestran en la Tabla 24. Los compuestos de los ejemplos exhibieron una actividad inhibitoria sobre la proliferación de células de cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

20

[Tabla 24]

Ejemplo	Concentración de inhibición de la proliferación Valor G150 μ M	Ejemplo	Concentración de inhibición de la proliferación Valor GI50 μ M
1	0,083	19	0,22
2	0,29	23	2,6
3	0,36	24	0,79
4	1,1	26	1,2
5	0,12	27	1,0
6	0,055	28	0,68
7	0,18	29	0,83
8	1,1	36	0,15
9	0,51	37	0,99
10	0,40	38	0,12
11	0,95	42	1,3
13	0,30	43	0,38
14	1,2	47	0,45
15	3,0	48	0,61
16	0,23	Bicalutamida	2,3
17	1,2		

Ejemplo de ensayo 3: Actividad agonista para AR

- 25 Las células de cáncer de próstata humano positivas para AR VCaP (*In Vivo* 15: 163-168, 2001) se sembraron en una microplaca de fondo transparente de 96 pocillos (BD) a $1,5 \times 10^4$ /pocillo con RPMI1640 libre de rojo fenol que contenía DCC-FBS al 5 % (en adelante, el medio se conoce como medio de evaluación) y luego se cultivaron durante la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contenía el compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo (bicalutamida) (concentración final del compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo: 5, 14, 41, 123, 370, 1111, 3333, o 10000 nmol/l), seguido de cultivo durante 72

5 horas. A continuación, se midió el número de células viables (grupo de prueba). Como control, las células se cultivaron después de añadir solo el medio de evaluación y se midió el número de células viables (grupo de control). El número de células viables se midió usando el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo™ (Promega). A partir del número medido de células viables, la tasa de proliferación celular con respecto al compuesto de los Ejemplos o al compuesto de los Ejemplos comparativos se calculó basándose en el número de células viables medidas en el caso de utilizar únicamente el medio de evaluación.

10 Tasa de proliferación celular (%) = (Número de células viables en el grupo de prueba - Número de células viables en el grupo de control)/(Número de células viables en el grupo de control) x 100

15 Considerando un error en la cantidad de células viables medidas en el caso de usar solo el medio de evaluación, cuando la tasa de proliferación celular fue superior al 10 % a cualquier concentración de las 8 concentraciones que se habían evaluado, se determinó que tenía una actividad agonista para AR.

15 La tabla 25 muestra los resultados. Los compuestos de los Ejemplos no exhibieron ninguna actividad agonista para AR.

[Tabla 25]

Ejemplo	Tasa de proliferación celular (%)	Ejemplo	Tasa de proliferación celular (%)
1	9,7	20	-0,89
3	8,9	23	2,3
4	9,7	24	7,8
5	-1,9	26	4,5
6	-1,0	27	3,8
7	0,90	28	1,4
8	5,3	29	2,4
9	-3,0	35	9,4
11	4,9	36	4,9
13	7,3	37	4,6
14	1,4	38	-1,3
15	7,7	42	5,1
16	-1,8	43	8,4
17	9,7	47	-1,7
18	9,5	48	-1,6
19	7,8	Bicalutamida	36

20 Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la actividad de reducción del nivel de expresión del receptor de andrógenos

25 Las células de cáncer de próstata humano positivas para AR LNCaP se sembraron en una microplaca de 6 pocillos (BD) a $3,5 \times 10^5$ /pocillo con RPMI1640 que contenía FBS al 5 %(en adelante, el medio se conoce como medio de evaluación) y luego se cultivaron durante la noche. El cultivo se añadió con el medio de evaluación que contenía el compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo (bicalutamida) de modo que la concentración final del compuesto de los Ejemplos o el compuesto del Ejemplo Comparativo fue de 10.000 nmol/l, seguido de cultivo durante 48 horas. Después de cultivar durante 48 horas, se retiró el medio y las células se lavaron con PBS y se les añadió 0,1 ml de tampón de lisis (M-PER añadido con cóctel inhibidor de proteasa), seguido de mantenimiento a 4 °C durante 20 minutos. Tras la lisis celular, la solución celular se centrifugó para recuperar el sobrenadante como

30 lisado celular. Los lisados celulares se ajustaron de modo que tuvieran la misma concentración de proteínas y se sometieron a SDS-PAGE y transferencia Western usando anticuerpo anti-AR (Santa Cruz Biotechnology, N-20). La banda que reaccionó con el anticuerpo (receptor anti-AR) se cuantificó mediante el sistema de imágenes LAS (FUJIFILM) utilizando el sustrato Super Signal West Dura (Thermo Scientific) como reactivo de detección. Para la cuantificación, cuando la expresión de AR en LNCaP se redujo en un 50 % o más en comparación con el control de medio de evaluación, se determinó que tenía actividad de reducción de la expresión de AR.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 26. Cuando la actividad de reducción de la expresión de AR es del 50 % o más, se describe como "reducida". Se confirmó que los compuestos de la presente invención tenían una actividad de reducción de la expresión de AR del 50 % o más a 10 µM.

[Tabla 26]

Ejemplo	Actividad de reducción de la expresión de AR	Ejemplo	Actividad de reducción de la expresión de AR
1	Reducido	20	Reducido
2	Reducido	23	Reducido
3	Reducido	24	Reducido
4	Reducido	26	Reducido
5	Reducido	27	Reducido
6	Reducido	28	Reducido
7	Reducido	29	Reducido
8	Reducido	35	Reducido
9	Reducido	36	Reducido
10	Reducido	37	Reducido
11	Reducido	42	Reducido
13	Reducido	43	Reducido
14	Reducido	47	Reducido
16	Reducido	48	Reducido
17	Reducido	Bicalutamida	<10 %
19	Reducido		

Ejemplo de ensayo 5: Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo *in vivo* de cáncer de próstata resistente a la castración

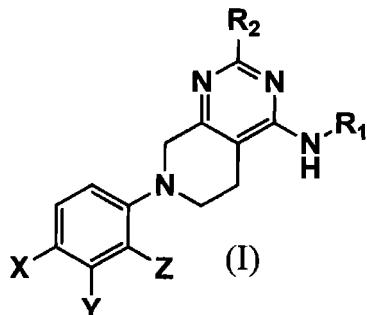
5 Basándose en el artículo científico (Clin Cancer Res., 2001, 7: 2941-8), las células LNCaP-Xeno-IL-6 de cáncer de próstata resistente a la castración (en el artículo denominadas células LNCaP-IL-6+) se establecen a partir de las células LNCaP de cáncer de próstata humano positivas para AR y la prueba *in vivo* se realiza con las células. Las células LNCaP-Xeno-IL-6 se implantan por vía subcutánea en ratones desnudos machos y el tratamiento de castración se realiza cuando el volumen del tumor alcanza aproximadamente 200 mm³. Después de la castración, el vehículo solo (HPMC al 0,5 %) o el compuesto de los Ejemplos suspendido en el vehículo se administra por vía oral a los ratones todos los días durante 2 semanas. El compuesto de los Ejemplos se administra de manera que no haya diferencia en la cantidad de exposición entre los compuestos. Después de la administración durante 2 semanas, se registra el volumen tumoral de cada ratón y el volumen tumoral promedio del grupo al que se ha administrado el compuesto de evaluación en relación con el volumen tumoral promedio del grupo al que se ha administrado solo el vehículo, esto es, T/C (%), se calcula según la siguiente fórmula.

10 T/C (%) = (Volumen tumoral promedio del grupo del compuesto de evaluación)/(Volumen tumoral promedio del grupo de administración del vehículo)

15 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirimidina condensado representado por la siguiente fórmula (I):



5

en el que, en la fórmula,

X representa un grupo ciano o un grupo nitro;

10 Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃; Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃;

R₁ representa un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, en donde Ra y Rb pueden enlazarse entre sí para formar un anillo condensado junto con el grupo arilo C₆₋₁₄ o el grupo heteroarilo; y

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo ciano, en donde

15 Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo cicloalquilaminosulfonilo C₃₋₇, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilsulfonilo monocíclico de 3 a 7 miembros, un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilamino C₁₋₃ que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo heterocicloalcanocarbonilo monocíclico de 3 a 7 miembros sustituido con un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe;

20 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

Rc representa un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo o un grupo tetrazolilo que puede estar sustituido o un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con Rf;

25 cada uno de Rd y Re representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con Rg, o el NRdRe del -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe puede formar un anillo;

30 Rf representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ o un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆;

35 Rg representa un grupo alquiltriazolilo C₁₋₆, un grupo halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, un grupo oxadiazolilo, un grupo halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃ o un grupo alcoxicarbonilamino C₁₋₆; y

n representa un número entero de 0 a 3 (con la condición de que si X es un grupo ciano, Y es un átomo de halógeno o un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, R₂ es un átomo de hidrógeno, Z es un átomo de hidrógeno,

40 R₁ es un grupo arilo C₆₋₁₄ que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido con Ra y puede estar sustituido simultáneamente con Rb, y

Rb es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, entonces Ra es un grupo hidroxi-heterocicloalquilo,

45 un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rc (en donde, Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆ o alquilaminocarbonilo C₁₋₆),

un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con Rf (en donde, Rf es como se ha descrito anteriormente),

un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃,

un grupo alquilsulfonilo C₁₋₃,

50 un grupo cicloheteroalquilo bicíclico, o -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe (en el que, n, Rd y Re son como se han descrito anteriormente, con la condición de que si uno de Rd y Re es un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-cicloalquilo C₃₋₇, un grupo hidroxi-cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con alquiltriazolilo C₁₋₆, halogeno-alquiltriazolilo C₁₋₃, oxadiazolilo o halogeno-alquioxadiazolilo C₁₋₃, entonces el otro no es un átomo de hidrógeno))

55

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

5 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano.

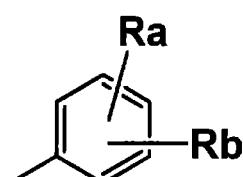
10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo.

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0.

15 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es un grupo fenilo sustituido con el Ra y el Rb, un grupo piridinilo sustituido con el Ra y el Rb, o un grupo piridazinilo sustituido con el Ra y el Rb.

20 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, mesilo, *terc*-butoxicarbonilo o metilo.

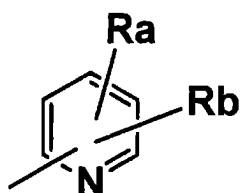
25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en siguientes grupos:



30 en donde, en la fórmula, Ra representa un grupo fenilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con el Rc, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con el Rf, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃ o un grupo heterocicloalquilo bicíclico, y Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

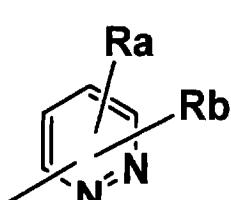
o

35 Ra es un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con el Rf, y Rb es un grupo alquilo C₁₋₃, y el Ra y Rb están enlazados entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos;



40 en donde, en la fórmula,

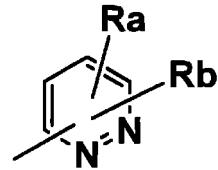
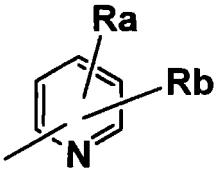
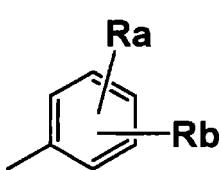
Ra representa un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo o el -(CH₂)_n-C(=O)-NRdRe, y Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y



en donde, en la fórmula,

Ra representa el $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$, y
Rb representa un átomo de hidrógeno.

- 5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
X representa un grupo ciano o un grupo nitro;
Y representa un átomo de halógeno, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃, un grupo alcoxi C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₃;
10 Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:

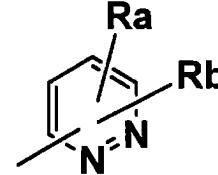
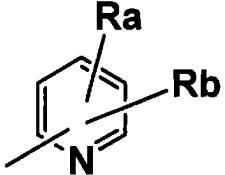
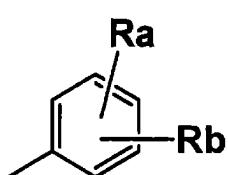


;

- 15 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo ciano;
Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxi-heterocicloalquilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_c, un grupo amino-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con R_f, un grupo halogeno-alcoxi C₁₋₃, un grupo heterocicloalquilo bicíclico o $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$;
Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₄ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;
20 o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un anillo condensado junto con el anillo en el que están sustituidos;
Rc representa un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con R_f;
cada uno de R_d y R_e representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo alquinilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo halogeno-alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con R_g;
25 o NRdRe forma un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 7 miembros;
Rf representa un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo aloxicarbonilo C₁₋₆ o un grupo alquilaminocarbonilo C₁₋₆;
Rg representa un grupo aloxicarbonilamino C₁₋₆; y n representa un número entero de 0 o 1.

- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X representa un grupo ciano o un grupo nitro;
Y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo isopropoxi o un grupo metilo;
35 Z representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
R₁ es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:



;

- 40 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciano;
Ra representa un grupo fenilo, un grupo hidroxi-etilo, un grupo hidroxi-isopropilo, un grupo hidroxi-oxetanilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptilo, $-(CH_2)_n-C(=O)-NRdRe$ o un grupo n-propoxi sustituido con un grupo piperazinilo que puede estar sustituido con acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, mesilo o metilo;
45 Rb representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi;
o Ra y Rb se enlazan entre sí para formar un grupo isoindolinilo o un grupo tetrahidroisoquinolinilo sustituidos o sin sustituir junto con el anillo en el que están sustituidos;
50 uno de R_d y R_e representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propinilo, un grupo ciclopropilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo *terc*-butoxi o un grupo etilo sustituido con *terc*-butoxicarbonilamino, y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
o NRdRe forma azepano; y
n es 0.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos (1) a (48):

- 5 (1) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-etil-2-fluoronicotinamida;
 (2) 6-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida;
 (3) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-fluoro-N-metilnicotinamida;
 (4) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-etil-2-fluoronicotinamida;
 10 (5) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylnicotinamida;
 (6) 4-(4-((5-(azepano-1-carbonil)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 15 (7) N-(terc-butoxi)-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;
 (8) (2-6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridazin-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo;
 (9) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ciclopropilpiridazin-3-carboxamida;
 20 (10) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-ethylpiridazin-3-carboxamida;
 (11) 6-((7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(prop-2-in-1-il)piridazin-3-carboxamida;
 25 (12) N-ethyl-2-fluoro-6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)nicotinamida;
 (13) 2-(6-((7-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 (14) 2-(6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 30 (15) 2-(6-((7-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 (16) 2-(6-((7-(3-metil-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 (17) 2-(6-((7-(3-bromo-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 (18) 2-(6-((7-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 (19) 2-(6-((7-(3-isopropoxi-4-nitrofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)propan-2-ol;
 35 (20) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metilbenzonitrilo;
 (21) N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (22) 7-(3-cloro-4-nitrofenil)-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (23) 4-(4-((5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-metoxibenzonitrilo;
 (24) 6-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piridazin-3-carboxamida;
 40 (25) N-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (26) 4-(4-((3,4-dimetoxifenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 (27) 4-(4-((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
 (28) 4-(4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
 45 (29) 5-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)isoindolin-2-carboxilato de *terc*-butilo;
 (30) 4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 (31) N-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 (32) 7-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 (33) N-(3-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 (34) N-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 55 (35) 2-cloro-4-(4-((6-fluoro-5-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
 (36) 7-((7-(3-cloro-4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo;
 (37) 2-cloro-4-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
 60 (38) 2-cloro-4-(4-((4-(3-(piperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)benzonitrilo;
 (39) 1-(4-(3-(2-cloro-4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona;
 (40) N-(3-cloro-4-(3-(4-(metsulfonil)piperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 (41) N-(3-cloro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)fenil)-7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina;

d]pirimidin-4-amina;
(42) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-clorofenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
(43) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-clorobenzonitrilo;
(44) 4-(4-((4-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-2-(trifluorometil)fenil)amino)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(45) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-(trifluorometil)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona;
(46) 1-(4-(3-(4-((7-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenoxi)propil)piperazin-1-il)etanona;
(47) 7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-((4-metoxifenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-carbonitrilo;
y
(48) 4-(4-((4-metoxifenil)amino)-2-metil-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

- 5
10
15
20
25
30
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. El compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente antiandrogénico.
14. El compuesto de pirimidina condensada para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el agente antiandrogénico es un agente terapéutico para el tumor, la enfermedad ósea metastásica, la hiperplasia prostática, el acné común, la seborrea, la hipertricosis, la alopecia androgenética, la pubertad precoz o el síndrome virilizante.
15. El compuesto de pirimidina condensada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente antitumoral.
16. El compuesto de pirimidina condensada para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el tumor es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de páncreas o cáncer hepatocelular.