(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 475 206**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/84 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2009 E 09706850 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2252595**

(54) Título: **Derivados de oxima como inhibidores de HSP90**

(30) Prioridad:

01.02.2008 US 25725 P
30.09.2008 US 101595 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2014

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka- shi, Osaka 541-0045 , JP

(72) Inventor/es:

CHEN, YOUNG, K.;
CO, ERICK WANG;
GUNTUPALLI, PRASUNA;
LAWSON, JOHN DAVID;
NOTZ, WOLFGANG REINHARD LUDWIG;
STAFFORD, JEFFREY A. y
TON-NU, HUONG-THU

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 475 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxima como inhibidores de HSP90

La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir la proteína de choque térmico 90 (HSP90) así como a composiciones de materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. La invención también se refiere a compuestos según la presente invención para su uso como medicamentos. Además, en el presente documento se describen métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios útiles en tales métodos. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de HSP90, composiciones de materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. En el presente documento se describen métodos y productos intermedios útiles para preparar los inhibidores.

Las chaperonas moleculares mantienen el plegamiento y la conformación apropiados de polipéptidos nacientes. Esta actividad es crucial en la regulación del equilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas. Cuando se daña una proteína, las chaperonas moleculares también pueden facilitar su replegamiento o, en caso de proteínas afectadas de manera irreparable, su eliminación mediante la maquinaria de degradación de proteínas de la célula.

Las proteínas de choque térmico (HSP) se definieron originalmente según el aumento de su expresión en respuesta a diversos ataques celulares tales como temperatura elevada así como exposición a metales pesados y estrés oxidativo[1]. La mayoría, pero no todas, de las HSP son chaperonas moleculares que se organizan en familias según su tamaño molecular o función, incluyendo HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 y HSP pequeñas. La rápida inducción de la expresión génica de HSP se denomina respuesta de choque térmico (HSR) lo que confiere citoprotección frente a la exposición repetida del ataque inicial que de lo contrario provocaría daño molecular letal[2]. La citoprotección es un ejemplo de aumento de la expresión de chaperonas moleculares asociado con el funcionamiento de células normales dentro de un organismo. Sin embargo, la expresión aberrante de esta familia de proteínas también puede estar asociada con diversos estados patológicos.

Existe una gran cantidad de evidencias que respaldan el papel de chaperonas moleculares en el mantenimiento del fenotipo del cáncer. Además, aumentan las evidencias que asocian la expresión de chaperonas moleculares con otras enfermedades incluyendo, pero sin limitarse a: trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad relacionada con priones, inflamación y trastornos relacionados con inflamación tales como dolor, cefaleas, fiebre, artritis, asma, bronquitis, tendinitis, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino y similares, y enfermedades dependientes de la angiogénesis tales como, cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad (AMD) y enfermedades infecciosas en particular infecciones fúngicas, enfermedades virales incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades provocadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), enfermedades cardiovasculares y del sistema nervioso central[3,4,5,6,7].

HSP90 es una chaperona molecular abundante que constituye el 1-2% de las proteínas celulares totales. Ejerce su función de chaperona para garantizar la correcta conformación, actividad, ubicación intracelular y renovación proteolítica de una gama de proteínas que están implicadas en el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular[3,5,8]. Debido al gran número de proteínas de señalización importantes con las que se ha mostrado que HSP90 se asocia y ayuda a estabilizar (se denominan generalmente proteínas cliente de HSP90), existe un fundamento para el uso terapéutico de inhibidores de HSP90 para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades humanas(tal como se comentó anteriormente)[9].

Se requiere actividad de HSP90 para la estabilidad y la función de muchas proteínas cliente oncogénicas, que contribuyen a la totalidad de los rasgos distintivos de tumor maligno, y por tanto, se ha reconocido ampliamente HSP90 como una diana terapéutica atractiva para el tratamiento de cáncer[3,4,5,8]. Estas proteínas cliente incluyen: BCR-ABL, AKT/PKB, C-RAF, CDK4, receptores de hormonas esteroideas (estrógeno y andrógeno), supervivencia, c-Met, HER-2 y telomerasas, entre otras. La inhibición de la función de HSP90 conduce a la desestabilización y degradación de proteínas cliente mediante la ruta de la ubiquitina-proteosoma, dando como resultado la regulación por disminución de varias señales que se propagan mediante rutas de señalización oncogénicas y la modulación de todos los aspectos del fenotipo maligno[3,5,8]. Por tanto, los inhibidores de HSP90 tienen el potencial para tratar cánceres causados por numerosas anomalías moleculares diversas y sus efectos combinatorios también pueden reducir la posibilidad de desarrollar resistencia.

Se considera que HSP90 ejerce su función de chaperona mediante un ciclo que usa la interacción coordinada de varias proteínas co-chaperonas que están colectivamente implicadas en una interacción orquestada, mutuamente reguladora, con intercambio de ATP/ADP e hidrólisis de ATP mediante el dominio de ATPasa N-terminal, intrínseco y esencial. Estudios cristalográficos han revelado que varios inhibidores de HSP90 ocupan el sitio de unión a ATP N-terminal[10], inhibiendo así la actividad y función ATPasa de HSP90.

En primer lugar se mostró que el radicicol antibiótico macrocíclico de 14 miembros tenía actividad antitumoral *in vitro* y se mostró que invertía el fenotipo maligno de células transformadas con *v-SRC*[11]. Posteriormente, usando cristalografía de rayos X, se mostró que radicicol se une al bolsillo de unión a ATP N-terminal de HSP90 con alta

afinidad[10] e inhibe la actividad ATPasa de HSP90 dando como resultado la degradación de varias proteínas de señalización[12]. Aunque radicicol inhibe el crecimiento de células tumorales *in vitro*, carece de actividad *in vivo*, más probablemente debido a su resto epóxido posiblemente reactivo y otras características químicas adversas que provocan inestabilidad y posible toxicidad[8,13].

Las ansamicinas de benzoquinona son una segunda clase de antibióticos que se producen de manera natural que se han demostrado que inhiben la actividad de HSP90. El primer ejemplo es geldanamicina que también compite con ATP por la unión al sitio de unión nucleotídico N-terminal de HSP90[14]. Al igual que era el caso con radicicol, a pesar de una prometedora actividad antitumoral *in vitro* (e *in vivo*), el desarrollo de geldanamicina para dar un agente terapéutico para seres humanos se detuvo debido a la inestabilidad del compuesto y a la hepatotoxicidad inaceptable a dosis terapéuticas[15].

Se han buscado análogos de geldanamicina con el objetivo de encontrar agentes con un margen de seguridad mejorado para uso clínico, incluyendo el derivado 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG o tanespimicina)[16]. 17-AAG tiene efectos celulares similares a los de geldanamicina, incluyendo la degradación de proteínas cliente y la detención del ciclo celular pero con estabilidad metabólica mejorada y menor toxicidad[5,8]. Estudios preclínicos usando 17-AAG han mostrado que este derivado es altamente potente *in vitro* y muestra actividad antitumoral a dosis no tóxicas en diversos modelos de xenoinjerto tumoral humano[17,18]. Basándose en su actividad biológica, 17-AAG ha completado recientemente varios ensayos clínicos de fase I con algunos resultados alentadores[9,19]. Como resultado, 17-AAG ha entrado ahora en ensayos clínicos de monoterapia de fase II en diversos tipos de tumor, incluyendo melanoma y de mama.

Hay varios posibles factores que pueden reducir la eficacia clínica de 17-AAG. Estudios preclínicos han mostrado que el metabolismo hepático de 17-AAG mediante el citocromo P450 conduce a la formación de 17-amino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AG)[17]. Aunque 17-AG conserva actividad inhibidora, es probable que el metabolismo mediante CYP3A4 sea una causa de farmacocinética variable. Además, la actividad de 17-AAG se ve potenciada por su conversión a la forma de hidroquinona, 17-AAGH_2, mediante la enzima reductasa NQO1 o DT-diaforasa[17,20]. La expresión polimórfica de ambas de estas enzimas metabólicas puede plantear limitaciones para el uso clínico de 17-AAG a lo largo de la población[5,8,17]. La eficacia de 17-AAG puede reducirse adicionalmente mediante su asociación con la proteína de resistencia a múltiples fármacos MDR1 o P-glicoproteína[17]. Finalmente, 17-AAG está limitado por su escasa solubilidad, formulación difícil y compleja y falta de biodisponibilidad oral. Los intentos por reformular 17-AAG han dado como resultado ensayos clínicos que comienzan con CNF1010 y una formulación a base de Cremaphore (KOS-953), la última de las cuales ha mostrado resultados prometedores durante el ensayo de fase I en pacientes con mieloma con recidiva-resistente al tratamiento. El US National Cancer Institute y Kosan Biosciences también han desarrollado un análogo de 17-AAG, 17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-DMAG o alvespimicina, que se evaluó en ensayos preclínicos y clínicos[9]), más soluble en agua y posiblemente biodisponible por vía oral. 17-AAGH_2, también conocido como IPI-504, también entró en un ensayo clínico como derivado soluble de 17-AAG[21].

Recientemente se han descrito inhibidores de HSP90 que no son productos naturales. Uno de ellos contiene una estructura principal de 3,4-diarilpirazol-resorcinol. Estas moléculas se mostraron a modo de ejemplo por el compuesto CCT018159 y los análogos CCT0129397/VER-49009 y VER-50589. El tratamiento de células cancerosas con estos inhibidores de HSP90 dio como resultado la inducción de HSP70, reducción de proteínas cliente, citóstasis y apoptosis[22,23,24,25].

Chiosis *et al.*[26] usaron diseño de fármacos racional para desarrollar una clase novedosa de inhibidores de HSP90 con una estructura principal de purina. El primer compuesto que se identificó a partir de esta serie, PU3, se unió a HSP90 con afinidad moderada dando como resultado efectos celulares que son característicos de inhibidores de HSP90[26]. Una característica importante de PU3 es que es más soluble que 17-AAG; sin embargo, también es significativamente menos potente frente a células que las ansamicinas[26]. Esfuerzos posteriores se centraron en mejorar la potencia de PU3 y condujeron a la identificación de PU24FCl[27]. Este compuesto mostró efectos biológicos sobre células dentro de un intervalo de concentración de 2-6 μM[27] y también demostró una afinidad 10-50 veces superior por HSP90 a partir de células transformadas en comparación con la de tejidos normales[27]. La administración de PU24FCl en modelos de xenoinjerto de tumor de mama humano condujo a actividad antitumoral sin toxicidad significativa[27]. Un estudio más reciente identificó derivados de 8-arilsulfanil, 8-arilsulfoxil y 8-arilsulfonil-adenina de la clase de PU que muestran solubilidad en agua mejorada y una potencia de aproximadamente 50 nM en modelos celulares, junto con actividad terapéutica en modelos de xenoinjerto de tumor humano[28].

Se han identificado inhibidores de HSP90 de molécula pequeña, que no son productos naturales, adicionales, incluyendo compuestos de 2-aminoquinazolin-5-ona (documento WO2006113498A2), compuestos de 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (documento WO2007041362A1) y derivados de quinazolin-oxima (documento WO2008142720A2) que seleccionan como diana HSP90 para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares. Estas moléculas tienen una potencia y propiedades de tipo fármaco razonables.

La prueba de concepto preclínica proporcionada por moléculas pequeñas con propiedades de tipo fármaco razonables junto con la prueba de concepto clínica para el enfoque de la inhibición de la actividad de HSP90 lograda

con 17-AAG, ha generado un alto nivel de interés en la industria para desarrollar inhibidores de HSP90 adicionales con propiedades de tipo fármaco mejoradas que puedan proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que padecen estados patológicos relacionados con plegamiento de proteínas anómalo.

En los antecedentes se hace referencia a las siguientes publicaciones:

1. J.C. Young, V.R. Agashe, K. Siegers y F.U. Hartl, Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5 (2004), págs. 781-791.

2. S.D. Westerheide y R.I. Morimoto, Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation, J. Biol. Chem. 280 (2005), págs. 33097-33100.

3. L. Whitesell y S.L. Lindquist, HSP90 and the chaperoning of cancer, Nat Rev. Cancer 5 (2005), págs. 761-772.,

4. S.K. Calderwood, M.A. Khaleque, D.B. Sawyer y D.R. Ciocca, Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis, Trends Biochem. Sci. 31 (2006), págs. 164-172.

5. M.V. Powers y P. Workman, Targeting of multiple signaling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors, Endocr. Relat. Cancer 13 (Supl. 1) (2006), págs. S125-S135.

6. A.J. Macario y Conway de Macario, Sick chaperones, cellular stress, and disease, N. Engl. J. Med. 353 (2005), págs. 1489-1501.

7. J.M. Barral, S.A. Broadley, G. Schaffar y F.U. Hartl, Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases, Semin. Cell Dev. Biol. 15 (2004), págs. 17-29.

8. S. Sharp y P. Workman, Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone: current status, Adv. Cancer Res. 95 (2006), págs. 323-348.

9. S. Pacey, U. Banerji, I. Judson y P. Workman, Hsp90 inhibitors in the clinic, Handbook Exp. Pharmacol. 172 (2006), págs. 331-358.

10. S.M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper y L.H. Pearl, Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin, J. Med. Chem. 42 (1999), págs. 260-266.

11. H.J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi y T. Beppu, Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotypes of src-transformed fibroblasts, Biosci. Biotechnol. Biochem. 56 (1992), págs. 538-539.

12. T.W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y.S. Lee. B.B. Simen, Y. Argon, S. Felts, D.O. Toft, L.M. Neckers y S.V. Sharma, Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, Mol. Endocrinol. 13 (1999), págs. 1435-1448.

13. Clarke, P.A., Powers, M., y Workman, P. (2006) Inhibition of the molecular chaperone heat shock protein 90 in cancer: consequences for the regulation of survival signaling and induction of cell death. In: Apoptosis and Cancer Therapy (Debatin, K.-M. and Fulda, S., Eds), págs. 933-959. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania.

14. C. Prodromou, S.M. Roe, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper y L.H. Pearl, Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, Cell 90 (1997), págs. 65-75.

15. J.G. Supko, R.L. Hickman, M.R. Grever y L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent, Cancer Chemother. Pharmacol. 36 (1995), págs. 305-315.

16. R.C. Schnur, M.L. Corman, R.J. Gallaschun, B.A. Cooper, M.F. Dee, J.L. Doty, M.L. Muzzi, J.D. Moyer, C.I. DiOrio y E.G. Barbacci, Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 *in vitro* and *in vivo* by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives, J. Med. Chem. 38 (1995), págs. 3806-3812.

17. L.R. Kelland, S.Y. Sharp, P.M. Rogers, T.G. Myers y P. Workman, DT-Diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, J. Natl. Cancer Inst. 91 (1999), págs. 1940-1949.

18. U. Banerji, M. Walton, F. Raynaud, R. Grimshaw, L. Kelland, M. Valenti, I. Judson y P. Workman, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in human ovarian cancer xenograft models, Clin. Cancer Res. 11 (2005), págs. 7023-7032.

19. U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney, F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman y I. Judson, Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies, J. Clin. Oncol. 23 (2005), págs. 4152-4161.

20. W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, J. Zirrolli, D. Gustafson y D. Ross, Formation of 17-allylamino-demethoxygeldanamycin (17-AAG) hydroquinone by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role of 17-AAG hydroquinone in heat shock protein 90 inhibition, Cancer Res. 65 (2005), págs. 10006-10015.

21. J.R. Sydor, E. Normant, C.S. Pien, J.R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R.H. Pak, J.A. Ali, M.S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M.A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D.S. Grayzel, J. Wright, J.A. Barrett, V.J. Palombella, J. Adams y J.K. Tong, Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103 (2006), págs. 17408-17413.

22. K.M. Cheung, T.P. Matthews, K. James, M.G. Rowlands, K.J. Boxall, S.Y. Sharp, A. Maloney, S.M. Roe, C. Prodromou, L.H. Pearl, G.W. Aherne, E. McDonald y P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and *in vitro* biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005), págs. 3338-3343.

23. S.Y. Sharp, K. Boxall, M. Rowlands, C. Prodromou, S.M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P.A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T.P. Matthews, K.M. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald y P. Workman, *In vitro* biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock Protein 90 inhibitors, Cancer Res. 67 (2007), págs. 2206-2216.

24. B.W. Dymock, X. Barril, P.A. Brough, J.E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R.E. Hubbard, A. Surgenor, S.D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright y M.J. Drysdale, Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design, J. Med. Chem. 48 (2005), págs. 4212-4215.

25. S.Y. Sharp, C. Prodromou, K. Boxall, M.V. Powers, J.L. Holmes, G. Box, T.P. Matthews, K.M. Cheung, A. Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P.A. Brough, X. Barril, J.E. Cansfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R.E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale y P. Workman, Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone *in vitro* and *in vivo* by novel, synthetic, potent resorcinylic pyrazole/isoxazole amide analogues, Mo/. Cancer Ther. 6 (2007), págs.1198-1211.

26. G. Chiosis, M.N. Timaul, B. Lucas, P.N. Munster, F.F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino y N. Rosen, A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, Chem. Biol. 8 (2001), págs. 289-299.

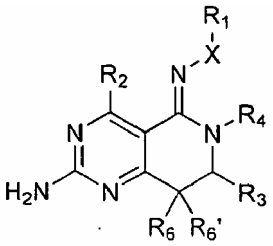
27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Basso, H. Huezo, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich y G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FCl, a specific inhibitor of tumor Hsp90, Chem. Biol. 11 (2004), págs. 787-797.

28. H. He, D. Zatorska, J. Kim, J. Aguirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R.M. Immormino, D.T. Gewirth y G. Chiosis, Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, J. Med. Chem. 49 (2006), págs. 381-390.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir HSP90. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos. Se describen métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios útiles en tales métodos.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



IV

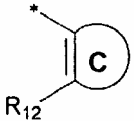
o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

X es O;

R_1 es -L-R_{45};

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R_3 es de la fórmula



en la que el anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-6}) y heteroarilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}) y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{26}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}) y heterocicloalquilo (C_{3-2}), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_{45} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxilo (C_{1-3}), amino, carbonilamino, aminocarbonilo, carbonilo, hidroxicarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_{1-6}), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

L es $(-C_{46}R_{47}-)_n$;

R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxilo (C_{1-6}), amino y aminocarbonilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

el grupo A consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con un sustituyente adicional seleccionado del grupo B; y

el grupo B consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo

(C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

En otro aspecto, la invención se refiere a sales y polimorfos de los compuestos. Particularmente, la forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de HSP90 según la presente invención como principio activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender opcionalmente el 0,001%-100% de uno o más inhibidores de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse por una amplia variedad de vías, incluyendo, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Las composiciones también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

En otro aspecto, la invención se refiere a kits y otros artículos de fabricación para tratar estados patológicos asociados con HSP90. En una realización, el kit comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de HSP90 de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de acondicionamiento. El material de acondicionamiento puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de una única o de múltiples dosis.

En otro aspecto, la invención se refiere a artículos de fabricación que comprenden una composición que comprende al menos un inhibidor de HSP90 de la presente invención en combinación con materiales de acondicionamiento. El material de acondicionamiento puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El artículo de fabricación también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El artículo de fabricación puede comprender la composición en formas de una única o de múltiples dosis.

En el presente documento se describen métodos para preparar composiciones, kits y artículos de fabricación según la presente invención. Por ejemplo, en el presente documento se describen varios esquemas de síntesis para sintetizar compuestos según la presente invención.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación según la presente invención para su uso como medicamentos.

En una realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir HSP90.

En otra realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para tratar un estado patológico para el que HSP90 presenta actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico.

En otra realización, se proporciona un compuesto según la presente invención para su uso como medicamento.

Con respecto a todas las realizaciones anteriores se indica que se pretende que la presente invención abarque todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos, independientemente de si se especifican tales formas ionizadas y solvatos ya que en la técnica se conoce bien administrar agentes farmacéuticos en forma ionizada o solvatada. También se indica que, a menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la mención de un compuesto abarque todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros dependiendo del número de centros quirales), independientemente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la mención de un compuesto abarque todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, se pretende que el término “compuesto de la fórmula” abarque el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los posibles estereoisómeros y todas las posibles formas de resonancia y tautómeros a menos que se especifique específicamente lo contrario en la reivindicación particular.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 a las que se hace referencia en esta solicitud.

La figura 2 ilustra el difractograma de rayos X de polvo de la forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

La figura 3 muestra el perfil de calorimetría diferencial de barrido y el perfil termogravimétrico de la forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

Definiciones

A menos que se mencione lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tendrán los siguientes significados para los fines de esta solicitud.

Se india que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, pueden encontrarse definiciones de términos químicos convencionales en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 5.ª ED". vol. A (2007) y B (2007), Springer Science+Business Media, Nueva York. Además, a menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectrometría de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro del conocimiento en la técnica.

"*", cuando aparece en una estructura química, particularmente en radicales, indica el punto de unión del radical.

"Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura cíclica no aromática. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero no se limitan a, restos con anillos (C_{3-8}) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptenо, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

"Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturado o parcialmente insaturado con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

"Alquenilo" significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono (-CR=CR'- o -CR=CR'R", en los que R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. En realizaciones particulares, "alquenilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-10}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

"Alquenileno" significa una cadena de carbono divalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (-CR=CR'-, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenileno incluyen eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, metilen-1,1-diilo y similares. En realizaciones particulares, "alquenileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno (C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un alquenileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C_4).

"Alcoxilo" significa un resto oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que tiene una cadena de átomos de carbono. Normalmente se usan alquilo (C_X) y alquilo (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos indicado o, cuando no se indica ningún átomo, significa un enlace (por ejemplo, aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-3}) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares). En realizaciones particulares, "alquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_{1-20}), un alquilo (C_{1-15}), un alquilo (C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo (C_{1-3}). Alternativamente, "alquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical,

puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).

"Alquileno", a menos que se indique lo contrario, significa un radical divalente alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado. Normalmente se usan alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), trimetileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), tetrametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 2-butenileno ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 2-metiltetrametileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares. En realizaciones particulares, "alquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-5}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno ($_{1-3}$). Alternativamente, "alquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

"Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, unido a la molécula original por un doble enlace. Normalmente se usan alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C_{1-6}) incluye metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$) y similares. En realizaciones particulares, "alquilideno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno (C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquilideno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).

"Alquinilo" significa una cadena de carbono lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono (-C=C- o -C=CR, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En realizaciones particulares, "alquinilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_{2-20}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-10}), un alquinilo (C_{2-5}) o un alquinilo (C_{2-3}). Alternativamente, "alquinilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o un alquinilo (C_4).

"Alquinileno" significa una cadena carbonada divalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (-CR≡CR'-, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo y similares. En realizaciones particulares, "alquinileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquinileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2), un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).

"Amido" significa el radical -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- y/o -NR-C(=O)R', en los que cada R y R' es independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Amino" significa un resto nitrogenado que tiene dos sustituyentes adicionales en el que, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o de carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NH(alquilo (C_{1-10})), -N(alquilo (C_{1-10}))$_2$, -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(arilo)$_2$, -N(heteroarilo)$_2$ y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno también pueden formar un anillo. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

"Animal" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y animales no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

"Aromático" significa un resto en el que los átomos constituyentes componen un sistema cíclico insaturado, todos los átomos en el sistema cíclico tienen hibridación sp^2 y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo sólo son átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y distintos de carbono (véase "heteroarilo").

"Arilo" significa un conjunto de anillos monocíclico o policíclico en el que cada anillo es aromático o cuando está condensado con uno o más anillos forma un conjunto de anillos aromático. Si uno o más átomos de anillo no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Normalmente se usan arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, "arilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). Alternativamente, "arilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).

"Azaalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplaza por átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (-NR- o -NRR', en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

"Bicicloalquilo" significa un conjunto de anillos bicíclico condensado, espiro o en puente, saturado o parcialmente insaturado. En realizaciones particulares, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

"Bicicloarilo" significa un conjunto de anillos condensado, espiro o en puente en el que al menos uno de los anillos que comprende el conjunto es aromático. Normalmente se usan bicicloarilo (C_X) y bicicloarilo (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos bicíclico y directamente unidos al anillo. En realizaciones particulares, "bicicloarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

"Anillo de puente" y "anillo en puente" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica en la que dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo de puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.

"Carbamoílo" significa el radical -OC(O)NRR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

"Carbonilo" significa el radical -C(=O)- y/o -C(=O)R, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical carbonilo puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

"Carboxilo" significa el radical -C(=O)-O- y/o -C(=O)-OR, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que los compuestos de la invención que contienen restos carboxilo pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, en los que el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para restos carboxilo incluyen bencilo, terc-butilo y similares.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico, no aromático, saturado o parcialmente insaturado. Normalmente se usan cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares. En realizaciones particulares, "cicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}).

"Cicloalquileno" significa un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, divalente. Normalmente se usan cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en conjunto de anillos. En realizaciones particulares, "cicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_{3-14}), un cicloalquileno (C_{3-10}), un cicloalquileno (C_{3-7}), un cicloalquileno (C_{8-10}) o un cicloalquileno (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_5), un cicloalquileno (C_6), un cicloalquileno (C_7), un cicloalquileno (C_8), un cicloalquileno (C_9) o un cicloalquileno (C_{10}).

"Enfermedad" incluye específicamente cualquier estado no sano de un animal o parte del mismo e incluye un estado no sano que puede estar provocado por o relacionado con, terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de tal terapia.

"CE_{50}" significa la concentración molar de un agonista que produces el 50% del posible efecto máximo de ese agonista. La acción del agonista puede ser estimulante o inhibidora.

"Anillo condensado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica en la que los átomos de anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina y similares. Los compuestos que

tienen sistemas de anillos condensados pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y similares.

“Halo” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Heteroalquilo” significa un alquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo sea un heteroátomo o un grupo carbonilo. “Heteroalquilo” tal como se define en el presente documento incluye una cadena de alquilo que contiene oxígeno (véase “oxaalquilo”), un grupo carbonilo (véase “oxoalquilo”), azufre (véase “tioalquilo”) y nitrógeno (véase “azaalquilo”). Normalmente se usan heteroalquilo (C_X) y heteroalquilo (C_{X-Y}) en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. En realizaciones particulares, “heteroalquilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). Alternativamente, “heteroalquilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o un heteroalquilo (C_3).

“Heteroarilo” significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos de anillo, en los que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero no se limitan a, los derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. “Heteroarilo” también incluye, pero no se limita a, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo de heteroarilo está condensado a uno o dos anillos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un anillo de arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo y otro anillo de heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan un, los derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la molécula original o bien a través del propio grupo heteroarilo o bien del grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo al que está condensado. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o no sustituidos. En realizaciones particulares, “heteroarilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_{1-13}), un heteroarilo (C_{2-13}), un heteroarilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). Alternativamente, “heteroarilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_3), un heteroarilo (C_4), un heteroarilo (C_5), un heteroarilo (C_6), un heteroarilo (C_7), un heteroarilo (C_8) o un heteroarilo (C_9).

“Heteroátomo” se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno y azufre.

“Resto de heteroátomo” incluye un resto en el que el átomo mediante el cual está unido el resto no es un carbono. Los ejemplos de restos de heteroátomo incluyen -NR-, $-N^+(O-)=$, -O-, -S- o $-S(O)_2-$, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

“Heterobicicloalquilo” significa bicicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo (C_{9-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares. En realizaciones particulares, “heterobicicloalquilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_{1-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o un heterobicicloalquilo (C_{5-9}). Alternativamente, “heterobicicloalquilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_5), heterobicicloalquilo (C_6), heterobicicloalquilo (C_7), heterobicicloalquilo (C_8) o un heterobicicloalquilo (C_9).

“Heterobicicloarilo” significa bicicloarilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares. En realizaciones particulares, “heterobicicloarilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-9}) o un heterobicicloarilo (C_{5-9}). Alternativamente, “heterobicicloarilo”, o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5), heterobicicloarilo (C_6), heterobicicloarilo (C_7), heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En realizaciones particulares, "heterocicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), heterocicloalquilo (C_7), heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9).

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo esté reemplazado por un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heterocicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-13}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), heterocicloalquileno (C_7), heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

"Hidroxilo" significa el radical -OH.

"CI_{50}" significa la concentración molar de un inhibidor que produce una inhibición del 50% de la enzima diana.

"Imino" significa el radical -CR(=NR') y/o -C(=NR')-, en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Derivado de iminocetona" significa un derivado que comprende el resto -C(NR)-, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que se diferencian en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden superponerse se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, en el que n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir o bien como un diastereómero individual o bien como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. En la técnica se conocen bien los convenios para la separación de estereoisómeros (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001).

"Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con el mismo en química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción (por ejemplo, alquilación). Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, F, Cl, Br y I), alquilo (por ejemplo, metilo y etilo) y sulfoniloxilo (por ejemplo, mesiloxilo, etanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo y tosiloxilo), tiometilo, tieniloxilo, dihalofosfinoiloxilo, tetrahalofosfoxilo, benciloxilo, isopropiloxilo, aciloxilo y similares.

"Nitro" significa el radical $-NO_2$.

"Oxaalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo está reemplazado por átomos de oxígeno (-O- u -OR, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo está reemplazado por grupos carbonilo (-C(=O)- o -C(=O)-R, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.

"Oxilo" significa el radical -O- u -OR, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Por consiguiente, se indica que el radical oxilo puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxilo incluyendo hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo o carboniloxilo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otro modo, e incluye la que es aceptable para su uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, tal como se definió anteriormente, y que presentan la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilen-bis(ácido 3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que pueden formarse cuando protones ácidos presentes pueden reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprende el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, espiro o de puente.

"Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o pueden ser activos en sí mismos como inhibidores. Puede encontrarse una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

"Anillo" y "conjunto de anillos" significa un sistema carbocíclico o uno heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprende el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, espiro o de puente.

"Sujeto" y "paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y animales no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

"Sustituido o no sustituido" significa que un resto dado puede consistir sólo en sustituyentes hidrógeno a lo largo de las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a lo largo de las valencias disponibles (sustituido) que no se especifiquen de otro modo por el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etileno que está sustituido con $-CH_3$. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo del resto dado que se especifique que está sustituido. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se seleccionan del grupo A, que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloalquil (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}). Además, el sustituyente está a su vez opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional. El sustituyente adicional se selecciona del grupo B, que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloalquil (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

"Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o-SO-R, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el

radical sulfinilo puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.

“Sulfonilo” significa el radical $-SO_2$ y/o $-SO_2$-R en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical sulfonilo puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar tal tratamiento para la enfermedad.

“Tio” indica el reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, pero no se limita a, grupos que contienen -SR, -S- y =S.

“Tioalquilo” significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de azufre (-S- o -S-R, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

“Tiocarbonilo” significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, en los que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical tiocarbonilo puede estar adicionalmente sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

“Tratamiento” o “tratar” significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

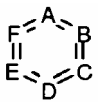
(1) prevenir que se produzca la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o

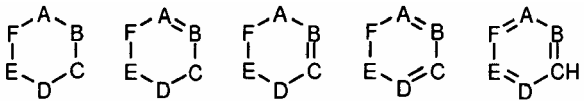
(3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Con respecto a todas las definiciones proporcionadas en el presente documento, se indica que las definiciones deben interpretarse como abiertas en el sentido de que pueden incluirse sustituyentes adicionales más allá de los especificados. Por tanto, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono, pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por tanto, un alquilo (C_1) comprende metilo (es decir, $-CH_3$) así como -CRR’R” en el que R, R’ y R” pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional en el que el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. Por tanto, CF_3, CH_2OH y CH_2CN, por ejemplo, son todos alquilos (C_1). De manera similar, términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

Se pretende que un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace en líneas discontinuas incluya las fórmulas que tienen opcionalmente cero, uno o más dobles enlaces, tal como se muestra a modo de ejemplo a continuación:



representa



,

etc.

Además, se pretende que los átomos que constituyen los compuestos de la presente invención incluyan todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, tal como se usan en el presente documento, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Descripción detallada de la invención

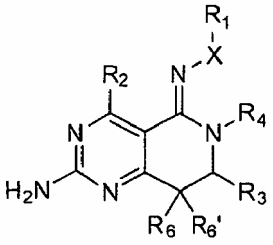
La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir HSP90. La presente invención

también se refiere a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden tales compuestos. En el presente documento se describen métodos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos. Además, la presente invención se refiere a dichos compuestos para su uso como medicamentos. Se indica que los compuestos de la presente invención también pueden presentar actividad para otros miembros de la misma familia de proteínas y por tanto pueden usarse para tratar estados patológicos asociados con estos otros miembros de la familia.

Se indica que los compuestos de la presente invención también pueden presentar actividad inhibidora para otros miembros de la familia de HSP y por tanto pueden usarse para tratar estados patológicos asociados con esos otros miembros de la familia.

COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

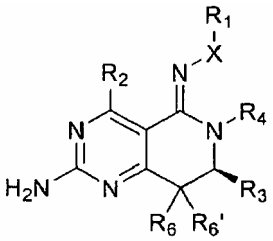
En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de HSP90. Los inhibidores de HSP90 de la presente invención son de la fórmula IV:



IV

o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y $R_{6'}$ son tal como se definió anteriormente.

En una realización, los compuestos de la invención son de la fórmula:



IVa

o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y $R_{6'}$ son tal como se definió anteriormente.

X

En los compuestos de la invención, X es O.

R_1

En los compuestos de la invención, R_1 es -L-R_{45}, en el que

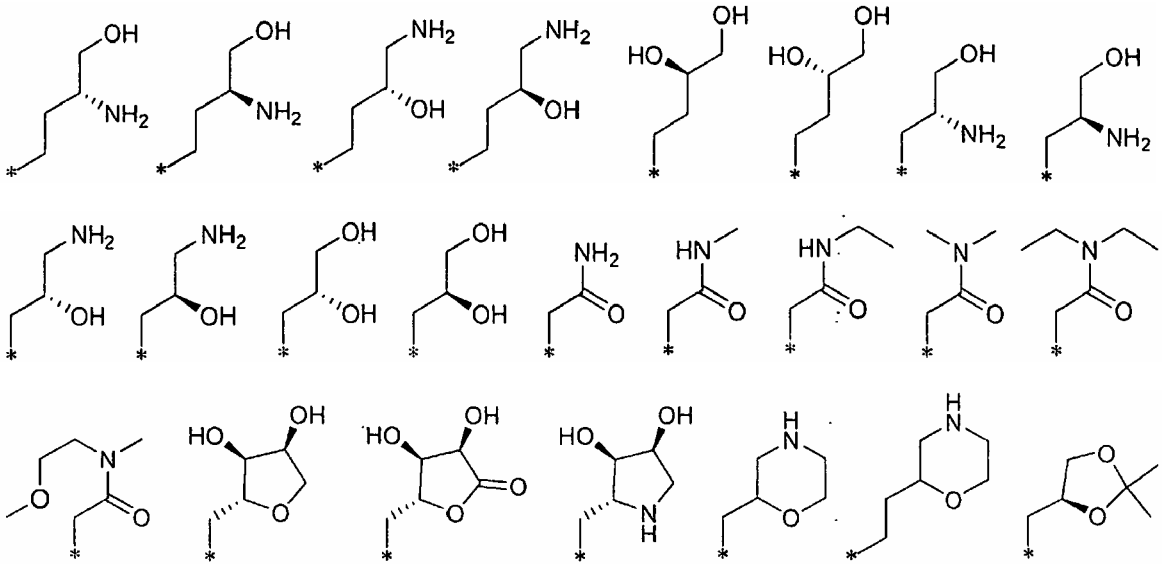
L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$, siendo R_{46}, R_{47} y n tal como se define a continuación; y

R_{45} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxilo (C_{1-3}), amino, carbonilamino, aminocarbonilo, carbonilo, hidroxicarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.

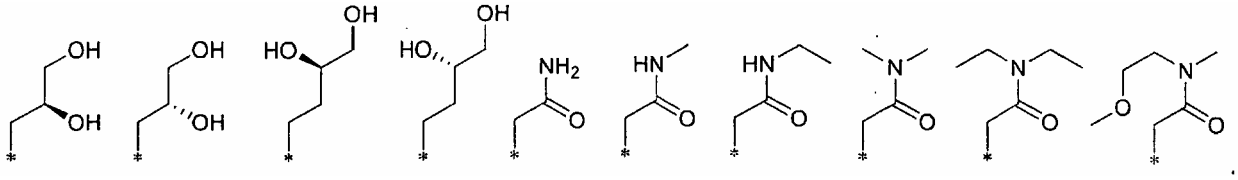
En los compuestos de la invención, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$, en el que n es 1, 2, 3, 4 ó 5. En algunas variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_5$. En todavía otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_4$. En todavía otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_3$. En todavía otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_2$. En todavía otras variaciones, L es $-(CR_{46}R_{47})-$.

En los compuestos de la invención, R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxilo (C_{1-6}), amino y aminocarbonilo, cada uno sustituido o no sustituido. En otras variaciones, R_{46} y R_{47} son ambos hidrógeno.

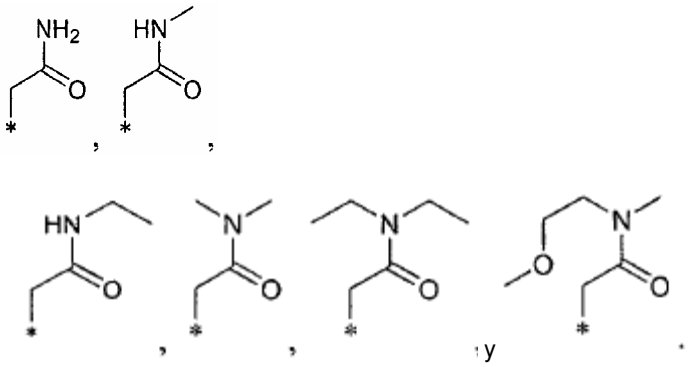
En todavía otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en



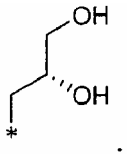
En todavía otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en



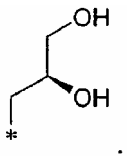
En todavía otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en



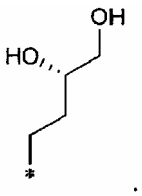
En aún otras variaciones, R_1 es



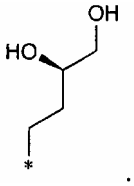
En aún otras variaciones, R_1 es



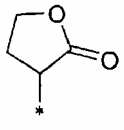
En aún otras variaciones, R_1 es



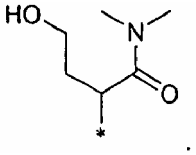
En aún otras variaciones, R_1 es



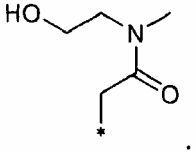
En variaciones todavía adicionales, R_1 es



En variaciones aún adicionales, R_1 es

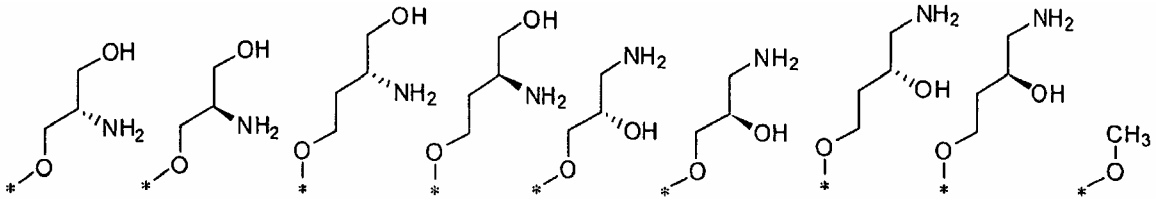


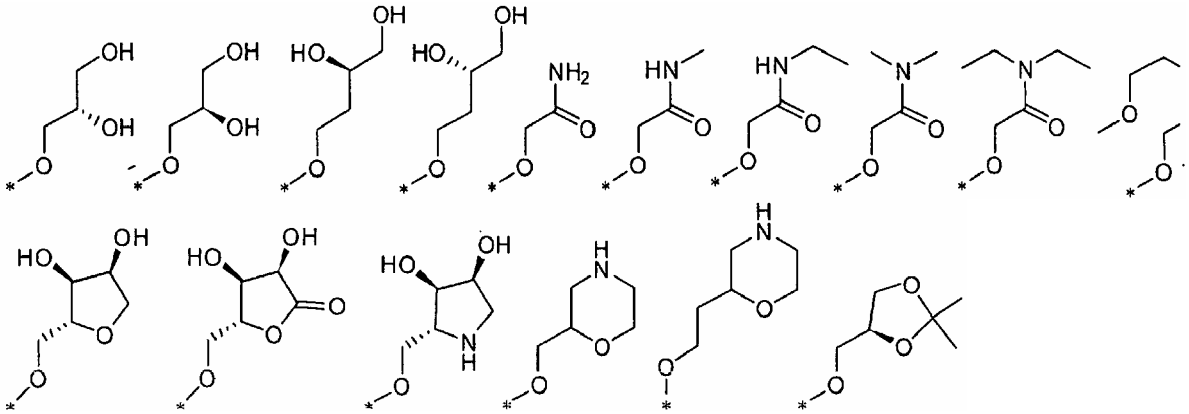
En variaciones aún adicionales, R_1 es



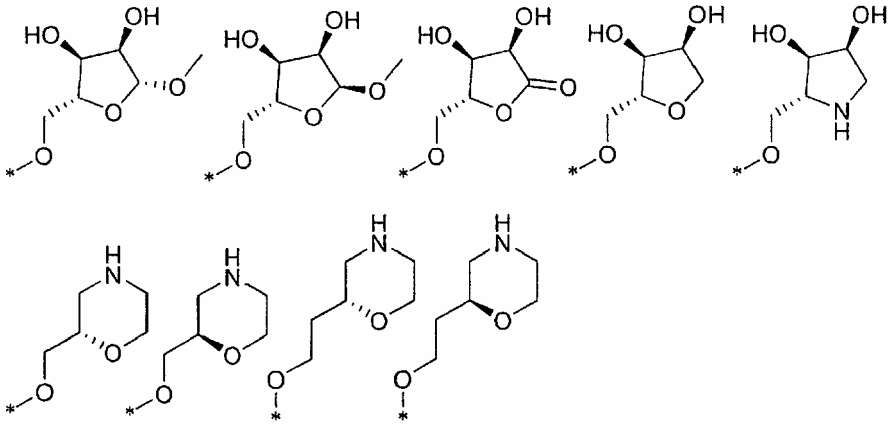
<u>-X-R_1</u>

En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en

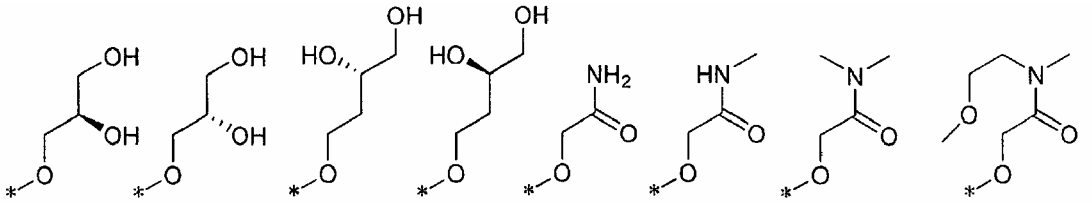




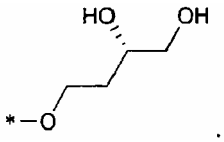
En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en



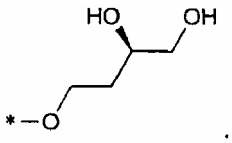
En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en metoxilo,



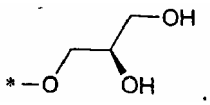
En todavía otras variaciones, -X-R_1 es -OCH_3. En todavía otras variaciones, -X-R_1 es



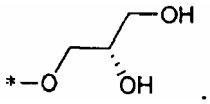
En todavía otras variaciones, -X-R_1 es



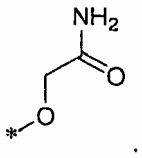
-X-R_1 es



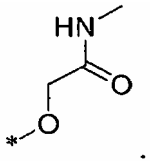
En variaciones todavía adicionales, -X-R_1 es



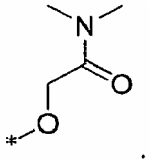
En otras variaciones adicionales, -X-R_1 es



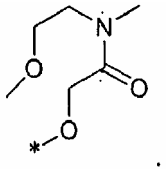
En aún otras variaciones adicionales, -X-R_1 es



En otras variaciones adicionales, -X-R_1 es



En aún otras variaciones adicionales, -X-R_1 es



R_2

En los compuestos de la invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una variación, R_2 es hidrógeno.

En otra variación, R_2 es metilo.

R_4

En los compuestos de la invención, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}) y heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada no sustituido o sustituido.

En una variación, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alilo, 3-metilbutilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 3-aminopropilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, (2-metil-2-morfolin-4-il)propilo, piridin-4-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, bencilo, 2,4-dimetoxi-bencilo, 3-cloro-bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 4-fluoro-bencilo, 3-trifluorometil-bencilo, pirazin-2-ilo y-$(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$.

En otra variación, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) no sustituido y alquilo (C_{1-6}) sustituido.

En aún otra variación, R_4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo e isobutilo.

En todavía otra variación, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, 1-metil-(4-metoxifenil)metilo, metilo, 3-aminopropilo y 2-metil-2-morfolinopropilo.

En todavía otra variación, R_4 es hidrógeno.

R_6 y $R_{6'}$

En los compuestos de la invención, R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_{1-6}) no sustituido o sustituido.

En una variación, R_6 y $R_{6'}$ son ambos halógeno.

En otra variación, uno de R_6 y $R_{6'}$ es halógeno y el otro de R_6 y $R_{6'}$ es hidrógeno.

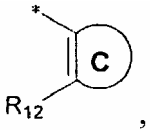
En una variación, el halógeno de la definición de R_6 y $R_{6'}$ es fluoro.

En aún todavía otras variaciones, R_6 y $R_{6'}$ son ambos hidrógeno.

En aún todavía otras variaciones, R_6 es fluoro. En aún otra variación, R_6 es hidrógeno.

R_3

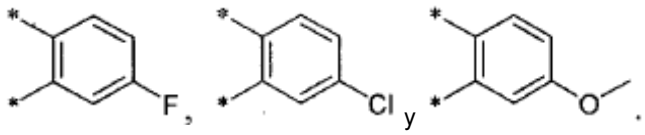
En los compuestos de la invención, R_3 es de la fórmula



,

en la que el anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-6}) o heteroarilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, alcoxilo y haloalcoxilo. En algunas otras variaciones, al menos uno de los 1-3 sustituyentes en el anillo C se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metilo y metoxilo. En otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en el anillo C se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo. En otras variaciones, los sustituyentes son fluoro. En todavía otras variaciones, los sustituyentes son metilo. En aún todavía otras variaciones, los sustituyentes son metoxilo.

En todavía otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en



.

R_{12}

En los compuestos de la presente invención, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}) y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo A. En otras variaciones R_{12} se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, purinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, piridona y pirimidona, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes.

En algunas variaciones de las realizaciones y variaciones anteriores, los 1-3 sustituyentes de R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, oxo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, amido, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

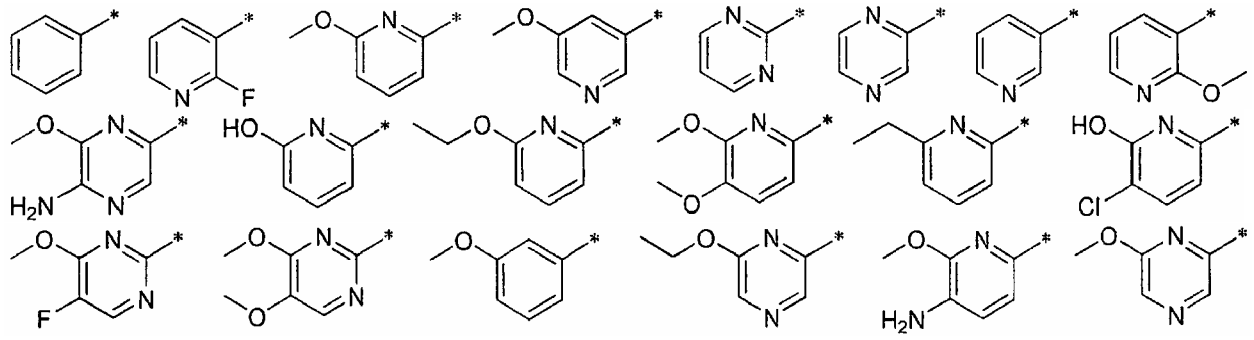
heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo B.

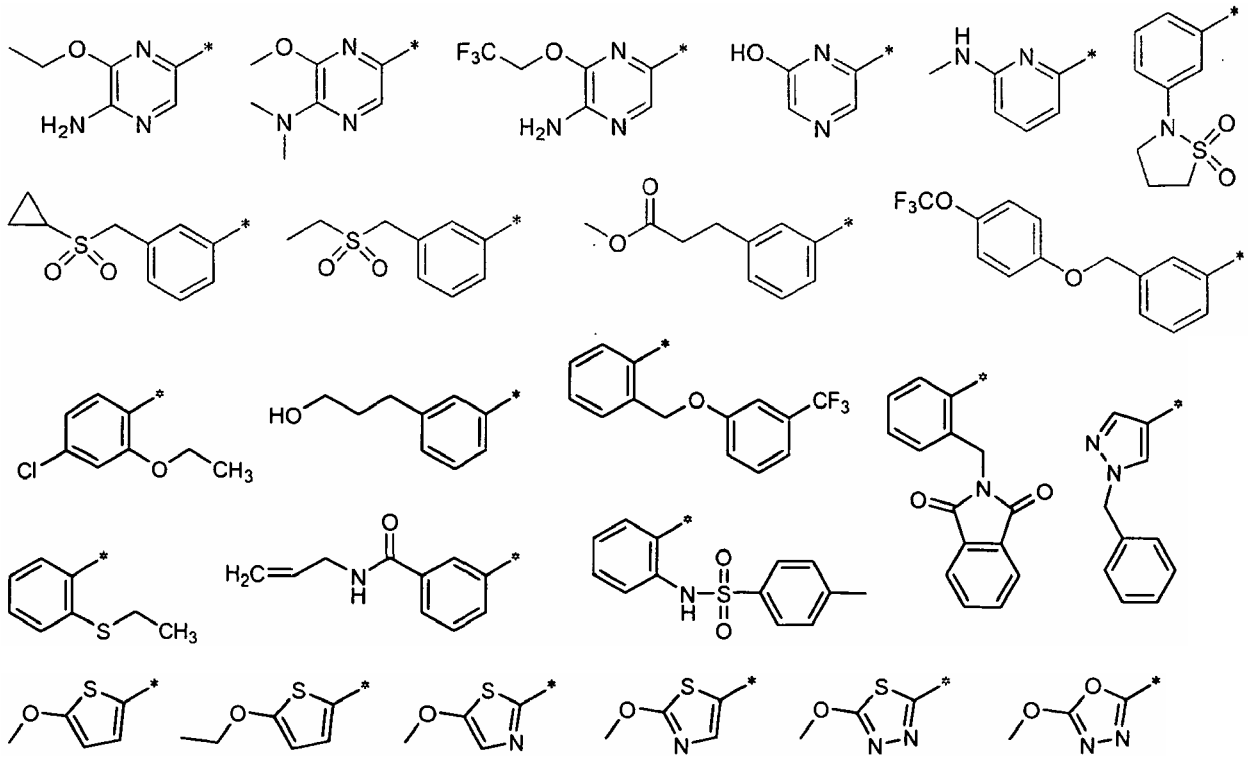
En otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxilo, oxo, alcoxilo (C_{1-6}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, amino, amido, sulfonilo, alquilo (C_{1-6}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-12}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada no sustituido o sustituido.

En todavía otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_{1-6}), alcoxilo (C_{1-6}), amino, acetamido, carbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En todavía otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, etoxilo y amino. En todavía otra variación, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxilo, etoxilo y amino.

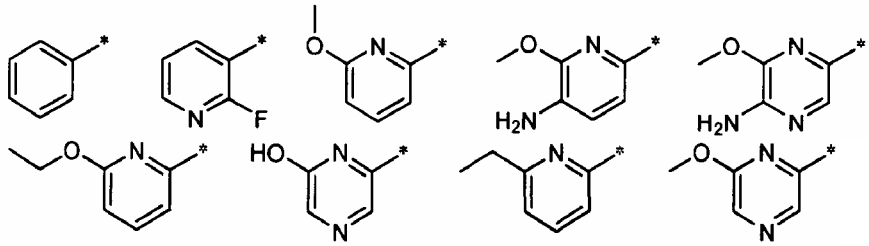
En todavía otra variación, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etilfenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromofenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metanosulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

En aún otra variación, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

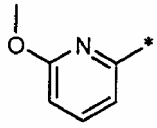




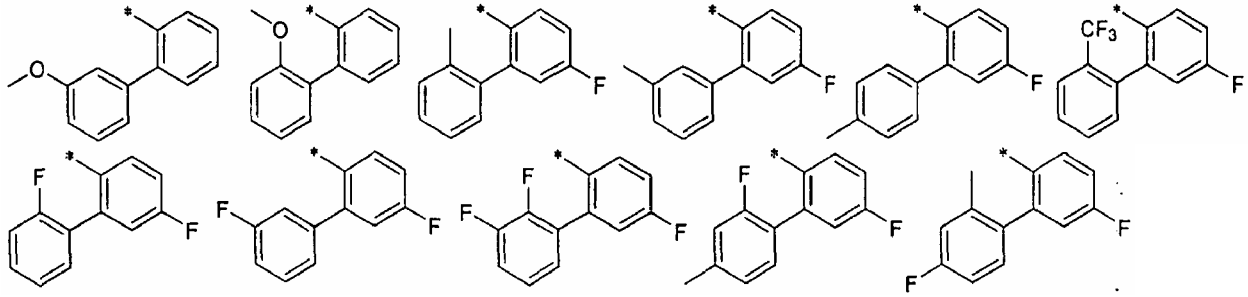
En aún otras variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

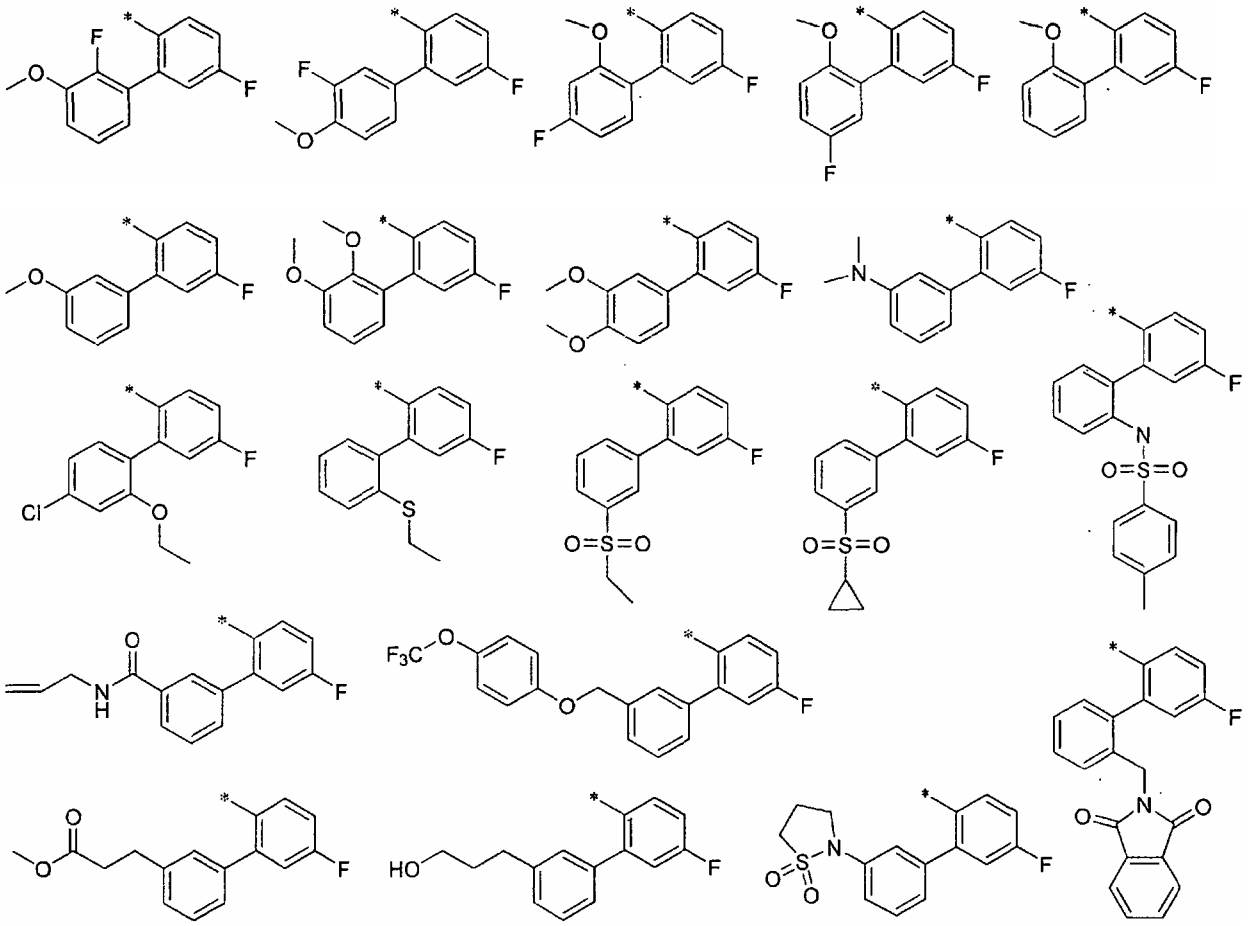


En todavía otras variaciones, R_{12} es de la fórmula

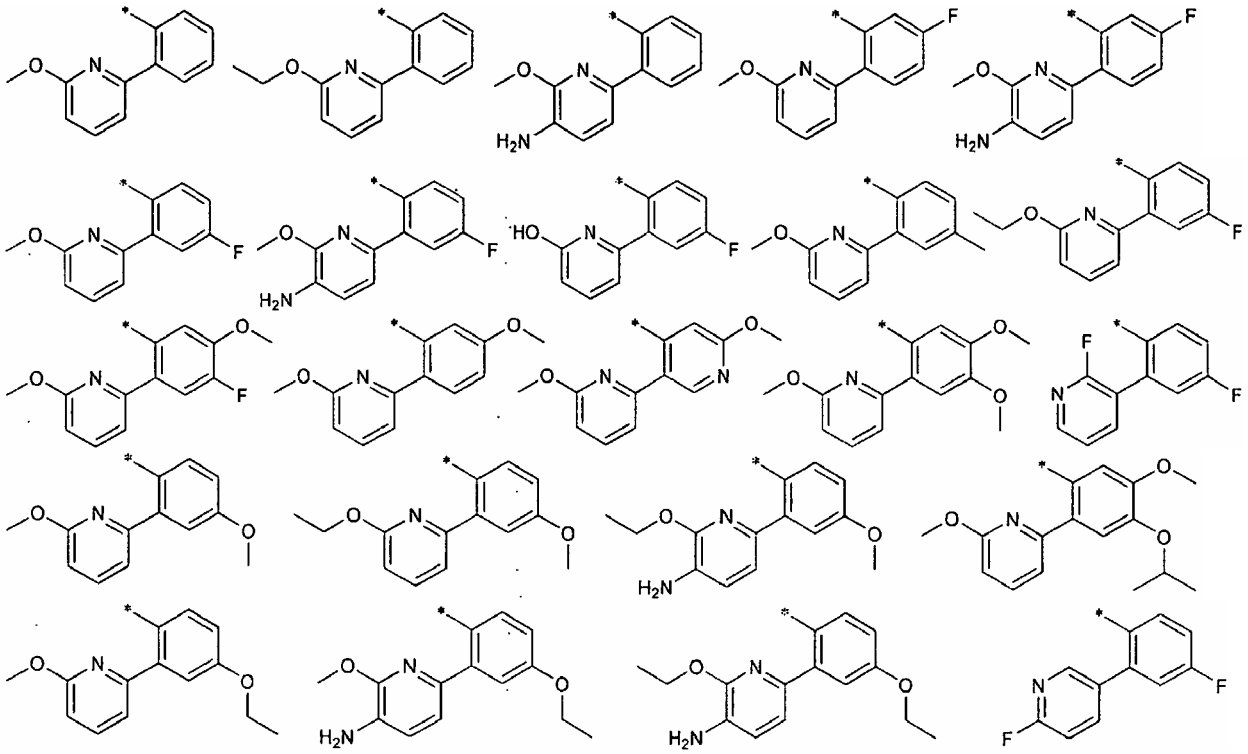


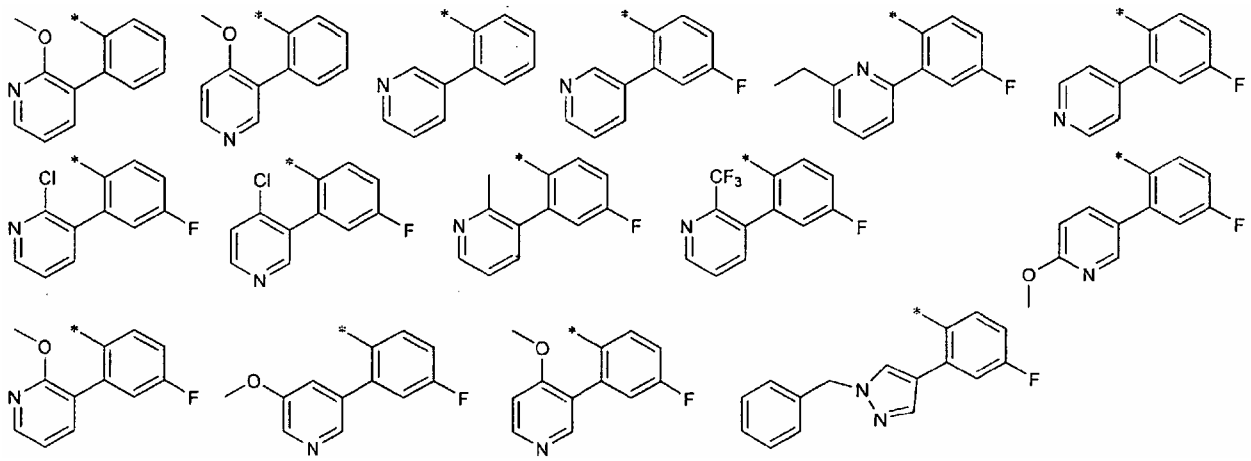
En otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



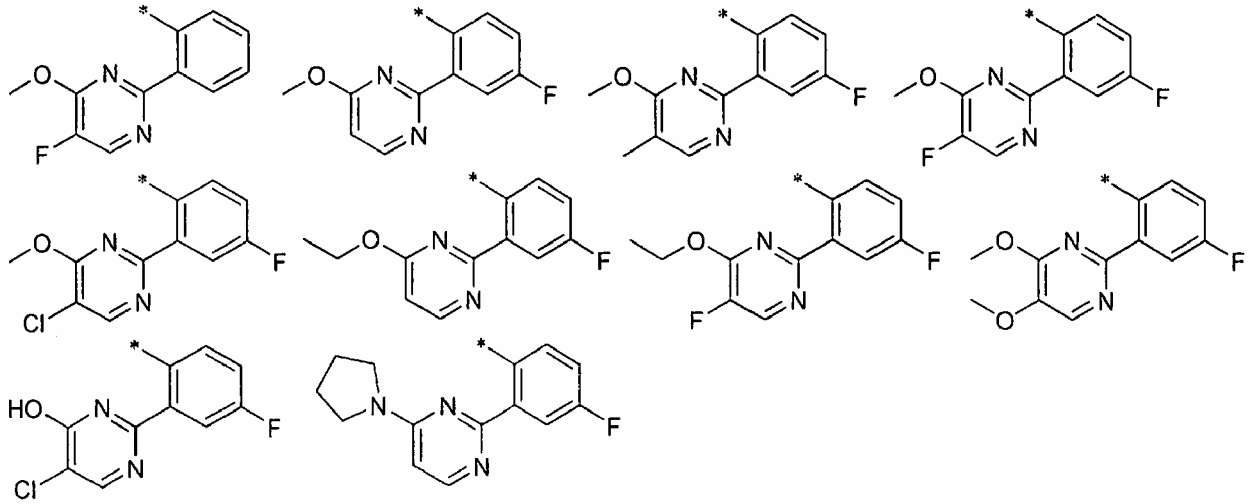


En todavía otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

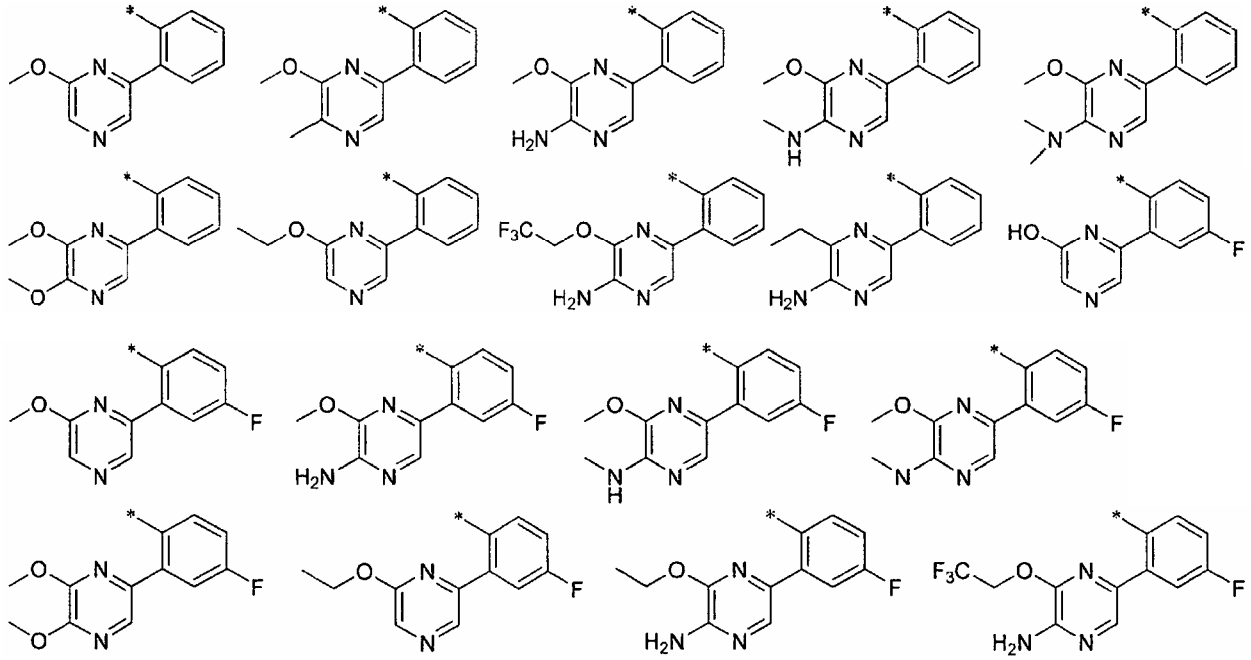


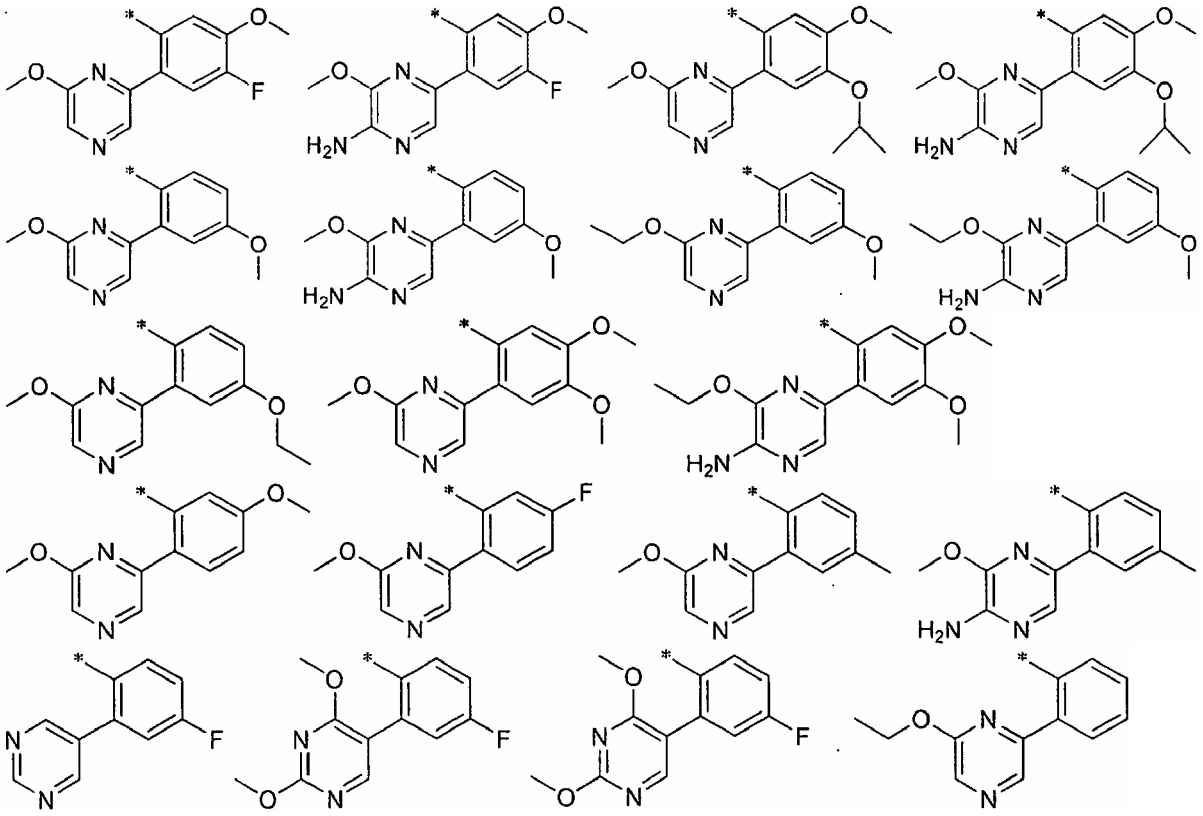


En otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

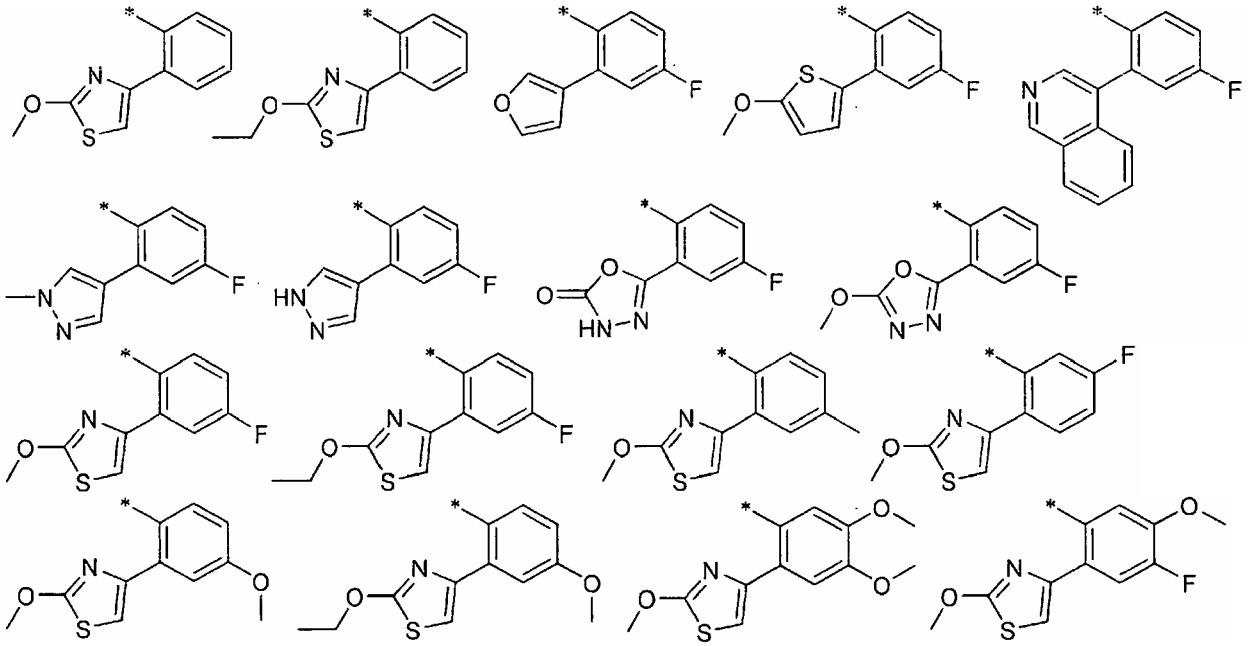


En otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

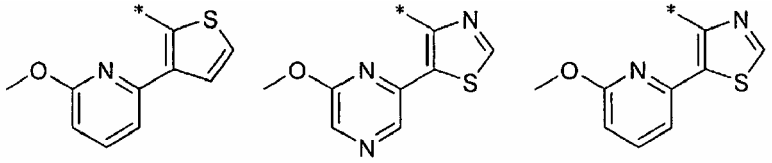




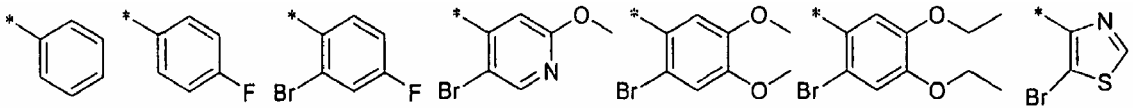
En todavía otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



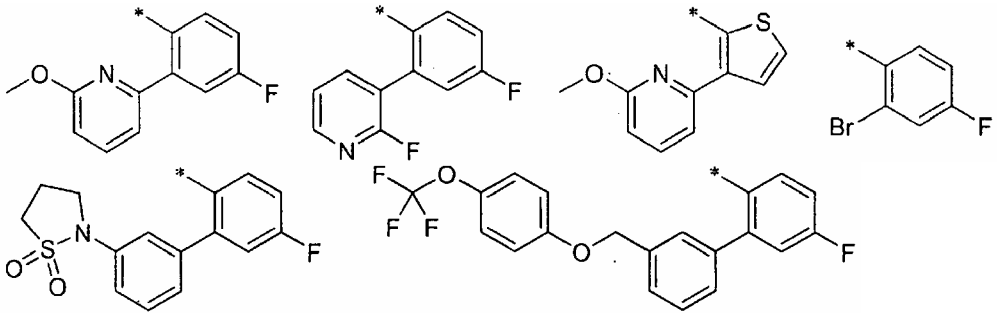
En otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



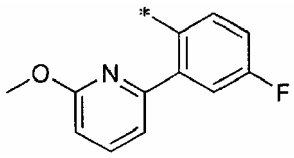
En todavía otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



En todavía otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en



En aún todavía otra variación, R_3 es



Los ejemplos particulares de compuestos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((R)-1,4-dioxan-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-morfolin-2-ilmetil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3d]-pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-

metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(3'-(ciclopropilsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4S)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida;

O-2-(morfolin-2-il)etil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(S)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona;

O-(R)-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d)pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

O-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-4-hidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-hidroxi-2-metoxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7-8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanamida;

O-(R)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-metoxi-N,N-dimetilbutanamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N-bis(2-hidroxipropil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida;

(R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-

ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6)-ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(tiazol-4-ilmetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etanona;

2-((2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(7H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

5-((((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona;

5-((((Z)-((R)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-amino-4-hidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-4-amino-3-hidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona; y

O-3-amino-2-hidroxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

En el presente documento se describen procedimientos de preparación de compuestos que son útiles como inhibidores de HSP90 y productos intermedios que participan en tales procedimientos.

Debe indicarse que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato o hidrato de los mismos.

Se indica además que el compuesto puede estar presente como una mezcla de estereoisómeros o el compuesto puede estar presente como un estereoisómero individual.

En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para la administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral. En aún otra variación particular, la composición es un comprimido. En todavía otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en la que la composición está adaptada para su administración mediante una vía seleccionada del el grupo que consiste en por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecal.

En aún otro de sus aspectos, se proporciona un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de múltiples dosis.

En todavía otro de sus aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales de acondicionamiento. En una variación, el material de acondicionamiento comprende un recipiente para alojar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado patológico para el que debe administrarse el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de múltiples dosis.

En otro de sus aspectos, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso como medicamento.

En una variación, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un estado patológico seleccionado del grupo que consiste en cáncer, inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, artritis y rechazo de trasplante.

En una variación de cada uno de los usos anteriores, el estado patológico es cáncer. El cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cánceres hematológicos, linfoma no Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica), síndrome mielodisplásico y mesotelioma.

SALES, HIDRATOS Y PROFÁRMACOS DE INHIBIDORES DE HSP90

Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y administrarse opcionalmente en forma de sales e hidratos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, queda dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en, y usarlos en forma de, sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención presentan una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.*;* y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Sales de adición de ácido adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre diferirán normalmente de sus formas de sal respectivas en cierta medida en propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los fines de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención presentan una forma de ácido libre, puede preparare una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal alcalino incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Sales de bases adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse que las formas de ácido libre diferirán normalmente de sus formas de sal respectivas en cierta medida en propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, iso-propilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

Pueden prepararse N-óxidos de compuestos según la presente invención mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0ºC. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

También pueden prepararse derivados protegidos de compuestos de la presente invención. Pueden encontrarse ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en P.G.M. Wuts y T.W. Greene en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4ª edición, John Wiley and Sons, 2007.

También pueden prepararse convenientemente compuestos de la presente invención, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Se pretende que una “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, abarque cualquier compuesto según la presente invención que se usa en forma de una sal del mismo, especialmente cuando la sal confiere al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o una sal diferente del compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseadas al compuesto que no presentaba anteriormente y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinamia del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que puede verse favorablemente afectada es la manera en la que se transporta el compuesto a través de membranas celulares, lo que a su vez puede afectar directa y positivamente a la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente a la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto depende habitualmente del carácter de la forma de sal particular del mismo que se usa. Un experto en la técnica apreciará que una disolución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el organismo de un sujeto que está tratándose, mientras que disoluciones y suspensiones lipídicas, así como formas de dosificación sólidas, darán como resultado una absorción menos rápida del compuesto.

USOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Un conjunto de indicaciones para las que pueden usarse inhibidores de HSP90 de la presente invención para tratar, son aquéllas que implican proliferación celular indeseada o descontrolada. Tales indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cánceres tales como tumores primarios y metástasis tumorales, reestenosis (por ejemplo lesiones coronarias, carotídeas y cerebrales), estimulación anómala de células endoteliales (aterosclerosis), ataques al tejido del organismo debido a cirugía, cicatrización de heridas anómala, enfermedades que producen fibrosis de tejidos, trastornos por movimientos repetitivos, trastornos de tejidos que no están altamente vascularizados, respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos, trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad relacionada con priones, inflamación y trastornos relacionados con inflamación tales como dolor, cefaleas, fiebre, artritis, asma, bronquitis, tendinitis, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino y similares y enfermedades dependientes de angiogénesis tales como, cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad (AMD) y enfermedades infecciosas en particular infecciones fúngicas, enfermedades virales incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades provocadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus del herpes simple tipo VHS-1), enfermedades cardiovasculares y del sistema nervioso central[3,4,5,6,7].

Generalmente, las células en los tumores benignos conservan sus características diferenciadas y no se dividen de manera completamente descontrolada. Un tumor benigno está habitualmente localizado y no es metastásico. Los tipos específicos de tumores benignos que pueden tratarse usando inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de conductos biliares, cistadenoma de conductos biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomas y granulomas piogénicos.

En el caso de tumores malignos, las células se vuelven indiferenciadas, no responden a las señales de control del crecimiento del organismo y se multiplican de manera descontrolada. Los tumores malignos son invasivos y pueden propagarse a sitios distantes (metastatizar). Los tumores malignos se dividen generalmente en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. Los tumores secundarios, o metástasis, son tumores que se originan en otra parte en el organismo pero que ahora se han propagado a órganos distantes. Rutas comunes para la metástasis son el crecimiento directo en estructuras adyacentes, propagación a través de los sistemas vascular o linfático y seguimiento a lo largo de planos tisulares y espacios corporales (fluido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.).

Los tipos específicos de cánceres o tumores malignos, ya sean primarios o secundarios, que pueden tratarse usando los inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, glándula suprarrenal, tejido nervioso, vejiga, cabeza y cuello, colon, estómago, colorrectal, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo tanto ulcerante como papilar, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del retículo, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cálculos biliares, tumor de células del islote, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor de nervio de la córnea hiperplásico, tumor de tipo marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovarios, tumor leiomiomatoso, displasia de cuello uterino y carcinoma *in situ*, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejido blando, carcinoide maligno, lesión cutánea tópica, cáncer gastrointestinal, cánceres hematológicos, síndrome mielodisplásico, micosis fungoide, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma,

glioblastoma multiforme, glioma, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica), linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

También pueden usarse los inhibidores de HSP90 de la presente invención para tratar la proliferación celular anómala debida a ataques al tejido del organismo durante cirugía. Los ataques pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de articulaciones, cirugía del intestino y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen enfisema. Los trastornos por movimientos repetitivos que pueden tratarse usando la presente invención incluyen síndrome de túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno de proliferación celular que puede tratarse usando la invención es un tumor de hueso.

Las respuestas proliferativas asociadas con trasplante de órganos que pueden tratarse usando inhibidores de HSP90 de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas de órganos del cuerpo.

Las angiogénesis anómalas que pueden tratarse usando esta invención incluyen las angiogénesis anómalas que acompañan a la artritis reumatoide, lesión y edema cerebral relacionado con isquemia-reperfusión, isquemia cortical, hiperplasia e hipervascularidad de ovarios, (síndromes de ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de prematuridad (fibroplasia retrolenticular), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neuromuscular y síndrome de Oster Webber.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis no contralada que pueden tratarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, neovascularización retiniana/coroidea y neovascularización corneal. Ejemplos de neovascularización retiniana/coroidea incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de Best, miopía, fosetas ópticas, enfermedades de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, anemia falciforme, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, vitritis/uveítis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Bechet, infecciones que provocan retinitis o coroiditis, presunto síndrome de histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones tras tratamiento con láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo) y enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa. Los ejemplos de neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca de pterigión, síndrome de Sjogren, acné rosácea, flictenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolenticular, sífilis, infecciones micobacterianas, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zóster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

También pueden tratarse enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis no controlada usando inhibidores de HSP90 de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener un flujo entrante de células inflamatorias. El flujo entrante y la presencia de las células inflamatorias producen granulomas y por tanto mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de HSP90 solo o junto con otros agentes antiinflamatorios puede prevenir la formación de los granulomas y por tanto aliviar la enfermedad. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

Las enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se produce como enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta lo más comúnmente a la parte distal del íleon y al colon, pero también puede producirse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen generalmente diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa también es una enfermedad inflamatoria y ulcerosa, inespecífica, crónica, que surge en la mucosa del colon y se caracteriza por la presencia de diarrea con sangre. Estas enfermedades inflamatorias del intestino están provocadas generalmente por inflamación granulomatosa crónica a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, implicando nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debe inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias del intestino también muestran manifestaciones intestinales adicionales, tales como lesiones cutáneas. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden producirse en muchos sitios aparte del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por inhibidores de HSP90 según la presente invención puede reducir el flujo

entrante de células inflamatorias y prevenir la formación de lesiones.

La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier parte del organismo. Por tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas se crean mediante los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Usando inhibidores de HSP90 según la presente invención para inhibir la angiogénesis, puede inhibirse tal formación de granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento usando estos inhibidores solos o junto con otros agentes antiinflamatorios debe prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

La artritis reumatoide (AR) también es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación inespecífica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones experimentan angiogénesis. Además de la formación de nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen a crecimiento del paño y destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente, y ayudar a mantener, el estado inflamado de manera crónica de la artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de HSP90 según la presente invención solos o junto con otros agentes anti-AR puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica y proporcionar al paciente con AR alivio de los síntomas.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico con inhibidores de HSP90 según la presente invención. Pueden usarse terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, para: 1) potenciar el/los efecto(s) terapéutico(s) del uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o más de otros agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos secundarios que muestran el uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o más de otros agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis eficaz del uno o más compuestos de la presente invención y/o el uno o más de otros agentes terapéuticos. Se indica que se pretende que la terapia de combinación cubra cuando se administran los agentes antes o después uno del otro (terapia secuencial) así como cuando se administran los agentes al mismo tiempo.

Los ejemplos de tales agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de HSP90 incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferación celular, agentes anticancerígenos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas y agentes biológicos.

Los agentes antiproliferación celular son aquellos que inhiben la proliferación celular indeseada y descontrolada. Los ejemplos de agentes antiproliferación celular que pueden usarse junto con los inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa 1, inhibidor tisular de metaloproteinasa 2, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, inhibidor derivado de cartílago, paclitaxel, factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de caparazón de cangrejo de la nieve), complejo de polisacárido sulfatado-peptidoglicano (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo por ejemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidin-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,1-3,4-deshidroprolina, tiaprolina, fumarato de beta-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2-macroglobulina sérica, chimp-3, quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anti-colagenasa sérica, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, sal de disodio del ácido n-(2-carboxifenil)-4-cloroantranílico o “CCA”, talidomida, esteroide angiostático, carboxiaminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasas tales como BB94. Otros agentes antiangiogénesis que pueden usarse incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. y Alitalo, K. “Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors” (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tienen la capacidad para sustituir iones de hidrógeno por grupos alquilo. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, bis-cloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), alcanosulfonatos de alquilo (por ejemplo busulfano), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina y procarbazina), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfihidrilo, carboxilo e imidazol. En condiciones fisiológicas, estos fármacos se ionizan y producen iones cargados positivamente que se unen a proteínas y ácidos nucleicos sensibles, conduciendo a la detención del ciclo celular y/o muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente alquilante puede tener

efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se producen de manera similar a los antibióticos como modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular seleccionando como diana diferentes componentes celulares. Por ejemplo, generalmente se cree que las antraciclinas interfieren con la acción de la ADN topoisomerasa II en las regiones de ADN transcripcionalmente activo, lo que conduce a escisiones de la cadena de ADN. Generalmente se cree que la bleomicina quela el hierro y forma un complejo activado, que después se une a bases de ADN, provocando escisiones de cadena y muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente antibiótico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de células cancerosas. Las células cancerosas que proliferan de manera activa requieren una síntesis continua de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben las enzimas de replicación del ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y ARN y/o el metabolismo de aminoácidos y también la síntesis de proteínas. Interfiriendo con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retrasar o detener el crecimiento de células cancerosas. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorin, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa y gemcitabina. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente antimetabólico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y desarrollo de sus órganos diana. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y sus derivados y análogos de los mismos, tales como estrógenos, andrógenos y progestágenos. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores para los esteroides sexuales para regular por disminución la expresión de receptores y la transcripción de genes vitales. Ejemplos de tales agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo dietilestibestrol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida y flutamida), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolide, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente hormonal puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

Los agentes derivados de plantas son un grupo de fármacos que se derivan de plantas o se modifican basándose en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)) y taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas actúan generalmente como agentes antimitóticos que se unen a tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que las podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis de ADN interaccionando con la topoisomerasa II, conduciendo a la escisión de la cadena de ADN. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente derivado de plantas puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que provocan la regresión del cáncer/tumor cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, proteínas inmunomoduladoras tales como citocinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, genes supresores de tumores y vacunas contra el cáncer. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un agente biológico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre el cáncer, potenciar las respuestas inmunitarias del paciente a señales tumorigénicas y reducir los posibles efectos secundarios asociados con este agente quimioterápico.

Las citocinas presentan una profunda actividad inmunomoduladora. Algunas citocinas tales como interleucina 2 (IL-2, aldesleucina) e interferón han demostrado actividad antitumoral y se han aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales metastásico y melanoma maligno metastásico. IL-2 es un factor de crecimiento de células T que es fundamental para respuestas inmunitarias mediadas por células T. Se cree que los efectos antitumorales selectivos de IL-2 sobre algunos pacientes son el resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células que distingue entre elementos propios y ajenos. Los ejemplos de interleucinas que pueden usarse junto con inhibidores de HSP90 incluyen, pero no se limitan a, interleucina 2 (IL-2) e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con actividades solapantes, todos los subtipos de IFN están dentro del alcance de la presente invención. IFN ha demostrado actividad contra muchos tumores malignos sólidos y hematológicos, pareciendo estos últimos ser particularmente sensibles.

Otras citocinas que pueden usarse junto con un inhibidor de HSP90 incluyen las citocinas que ejercen profundos efectos sobre la hematopoyesis y funciones inmunitarias. Los ejemplos de tales citocinas incluyen, pero no se limitan a, eritropoyetina, CSF de granulocitos (filgrastim) y CSF de granulocitos y macrófagos (sargramostim). Estas citocinas pueden usarse junto con un inhibidor de HSP90 para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

También pueden usarse otros agentes inmunomoduladores distintos de citocinas junto con un inhibidor de HSP90 para inhibir el crecimiento celular anómalo. Los ejemplos de tales agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, bacilo de Calmette-Guerin, levamisol y octreotida, un octapéptido de acción prolongada que imita los efectos de la hormona que se produce de manera natural, somatostatina.

Los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales son anticuerpos producidos contra antígenos expresados por tumores, preferiblemente antígenos específicos de tumores. Por ejemplo, se prepara anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (trastruzumab) contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama incluyendo cáncer de mama metastásico. La sobreexpresión de la proteína HER2 está asociada con enfermedad más agresiva y peor pronóstico en la clínica. HERCEPTIN® se usa como agente individual para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y HERCEPTIN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre los tumores, especialmente sobre cánceres metastásicos.

Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales es RITUXAN® (rituximab) que se produce contra CD20 en células de linfoma y reduce selectivamente las células B maduras y pre-B $CD20^+$ normales y malignas. RITUXAN® se usa como agente individual para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, $CD20^+$, folicular o de bajo grado, con recidiva o que no responde al tratamiento. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y RITUXAN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos no sólo sobre el linfoma, sino también sobre otras formas o tipos de tumores malignos.

Los genes supresores de tumores son genes que funcionan para inhibir los ciclos de crecimiento y división celulares, previniendo así el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en genes supresores de tumores provocan que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibidoras, superando los puntos de control del ciclo celular y dando como resultado una tasa superior de cáncer con crecimiento celular controlado. Los ejemplos de los genes supresores de tumores incluyen, pero no se limitan a, *DPC-4*, *NF-1*, *NF-2*, *RB*, *p53*, *WT1*, *BRCA1* y *BRCA2*. *DPC-4* está implicado en cáncer de páncreas y participa en una ruta citoplasmática que inhibe la división celular. *NF-1* codifica para una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplasmática. *NF-1* está implicado en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y leucemia mieloide. *NF-2* codifica para una proteína nuclear que está implicada en meningioma, schwannoma y ependimoma del sistema nervioso. *RB* codifica para la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor principal del ciclo celular. *RB* está implicado en retinoblastoma así como cáncer de hueso, de vejiga, de pulmón de células pequeñas y de mama. *P53* codifica para la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. Se encuentran mutación y/o inacción de p53 en amplias gamas de cánceres. *WT1* está implicado en tumor de Wilm de los riñones. *BRCA1* está implicado en cáncer de mama y de ovarios y *BRCA2* está implicado en cáncer de mama. El gen supresor de tumores puede transferirse al interior de las células tumorales en las que ejerce sus funciones supresoras de tumores. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de HSP90 y un supresor de tumores puede tener efectos sinérgicos terapéuticos sobre los pacientes que padecen diversas formas de cánceres.

Las vacunas contra el cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmunitaria específica del organismo frente a tumores. La mayoría de las vacunas contra el cáncer en investigación y desarrollo y en ensayos clínicos son antígenos asociados con tumores (TAA). Los TAA son estructuras (es decir proteínas, enzimas o hidratos de carbono) que están presentes en células tumorales y relativamente ausentes o reducidos en células normales. Debido a ser bastante únicos para la célula tumoral, los TAA proporcionan dianas para que el sistema inmunitario reconozca y provoque su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, pero no se limitan a, gangliósidos (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), α-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo cánceres de mama, de pulmón, gástrico y de páncreas), antígenos asociados con melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirocinasa), fragmentos E6 y E7 del virus del papiloma, células completas o porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

Puede usarse un adyuvante para aumentar la respuesta inmunitaria frente a TAA. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxina, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y Cytoxan, un agente quimioterápico que se cree que reduce la supresión inducida por tumor cuando se administra a dosis bajas.

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE HSP90

Puede usarse una amplia variedad de composiciones y métodos de administración junto con los compuestos de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes farmacéuticamente inactivos, convencionales. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir principios activos además de los compuestos de la presente invención. Estos principios activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales según la invención y/o uno o más de otros principios farmacéuticamente activos.

Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formuladas de manera adecuada para la vía de administración que va a usarse. Para la administración oral, normalmente se usan cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, normalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado tal como se describe en el presente documento.

Las composiciones que comprende compuestos de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Los compuestos y/o las composiciones según la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores de HSP90 y las composiciones que los comprende pueden administrarse o coadministrarse en cualquier forma de dosificación convencional. Se pretende que la coadministración, en el contexto de esta invención, signifique la administración de más de un agente terapéutico, uno del os cuales incluye un inhibidor de HSP90, en el transcurso de un tratamiento coordinado para lograr un desenlace clínico mejorado. Tal coadministración también puede ser coextensiva, es decir, producirse durante periodos de tiempo solapantes.

Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos o acidificantes o tampones tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden encerrarse opcionalmente en ampollas, jeringas desechables o viales de una única o de múltiples dosis fabricados de vidrio, plástico u otro material adecuado.

Cuando los compuestos según la presente invención muestran solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Los experto en esta técnica conocen tales métodos e incluyen, pero no se limitan a, usar codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usar tensioactivos, tales como TWEEN o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos, en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

Tras mezclar o añadir compuestos según la presente invención en una composición, puede formarse una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la composición resultante dependerá de varios factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que está tratándose puede determinarse empíricamente.

Opcionalmente se proporcionan composiciones según la presente invención para la administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles y disoluciones o suspensiones orales y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente las sales de sodio, de los mismos. Normalmente se formulan los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y derivados de los mismos y se administran en formas de dosificación unitarias o formas de dosificación múltiples. Las formas de dosis unitarias, tal como se usa en el presente documento, se refieren a unidades físicamente diferenciadas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas, comprimido o cápsula individualmente envasados. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiples es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un único recipiente para administrarse en forma de dosis unitarias separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por tanto, la forma de dosis múltiples es un múltiplo de dosis unitarias que no se

separan en el envasado.

Además de uno o más compuestos según la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma arábiga-gelatina, glucosa, melaza, polivinilpirrolidina, celulosas y derivados de las mismas, povidona, crospovidonas y otros aglutinantes de este tipo conocidos por los expertos en la técnica. Pueden prepararse composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otro modo un compuesto activo tal como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina y otros agentes de este tipo. En la técnica se conocen métodos reales de preparación de tales formas de dosificación o resultarán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins Publisher, 21ª edición, 2005. La composición o formulación que va a administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención para reducir la actividad HSP90 *in vivo*, tratando así el estado patológico del sujeto.

Las formas de dosificación o composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos según la presente invención en el intervalo del 0,005% al 100% (peso/peso) comprendiendo el resto sustancias adicionales tales como las descritas en el presente documento. Para la administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente uno cualquiera o más de los excipientes comúnmente empleados, tales como, por ejemplo calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Tales composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero sin limitarse a, implantes y sistemas de administración microencapsulados y polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como colágeno, etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poliortoésteres, poli(ácido láctico) y otros. Los expertos en la técnica conocen métodos para preparar estas formulaciones. Las composiciones pueden contener opcionalmente el 0,01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de HSP90, opcionalmente el 0,1-95% y opcionalmente el 1-95%.

Pueden prepararse sales, preferiblemente sales de sodio, de los inhibidores con portadores que protegen el compuesto frente a una rápida eliminación del organismo, tales como recubrimientos o formulaciones de liberación con el tiempo. Las formulaciones pueden incluir además otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas.

A. Formulaciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéuticas orales pueden ser como un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen pastillas para chupar, sometidas a compresión y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda. Pueden proporcionarse gránulos y polvos en formas efervescentes o no efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros componentes conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos según la presente invención como formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, goma tragacanto, disolución de glucosa, mucílago de goma arábiga, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio.

Los ejemplos de deslizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes disgregantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica,

glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua aprobados y certificados, mezclas de los mismos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina y una variedad de aromas secados por pulverización.

Los ejemplos de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitarse a, menta y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

Los ejemplos de recubrimientos antieméticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniacal y acetato-ftalatos de celulosa.

Los ejemplos de recubrimientos de película que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato-ftalato de celulosa.

Si se desea una administración oral, puede proporcionarse opcionalmente la sal del compuesto en una composición que la protege del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, puede formularse la composición en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. También puede formularse la composición en combinación con un antiácido u otro componente de este tipo.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede comprender opcionalmente de manera adicional un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden comprender opcionalmente de manera adicional diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

También pueden administrarse compuestos según la presente invención como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, pulverización, chicle o similar. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.

Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no confieren la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H2 y diuréticos. Por ejemplo, si se usa un compuesto para tratar asma o hipertensión, puede usarse con otros bronquiodilatadores o agentes antihipertensivos, respectivamente.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en comprimidos que comprenden compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar pueden ser comprimidos sometidos a compresión a los que se les aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos con recubrimiento de película pueden ser comprimidos sometidos a compresión que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos sometidos a múltiples compresiones pueden ser comprimidos sometidos a compresión preparados mediante más de un ciclo de compresión usando las sustancias farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionadas. También pueden usarse agentes colorantes en comprimidos. Pueden usarse agentes aromatizantes y edulcorantes en comprimidos y son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

Los ejemplos de formas de dosificación oral líquidas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

Los ejemplos de disoluciones acuosas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, elixires y jarabes. Tal como se usa en el presente documento, los elixires se refieren a preparaciones hidroalcohólicas, edulcoradas, transparentes. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en elixires incluyen, pero no se limitan a, disolventes. Ejemplos particulares de disolventes que pueden usarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se usa en el presente documento, jarabes se refiere a disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender además opcionalmente un

conservante.

Las emulsiones se refieren a sistemas bifásicos en los que un líquidos se dispersa en forma de glóbulos pequeños a lo largo de otro líquido. Las emulsiones pueden ser opcionalmente emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Opcionalmente pueden usarse agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

Ejemplos particulares de conservantes que pueden usarse incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

Ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden usarse en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Ejemplos particulares de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano.

Ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina.

Ejemplos particulares de agentes humectantes que pueden usarse incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

Ejemplos particulares de ácidos orgánicos que pueden usarse incluyen ácido cítrico y tartárico.

Las fuentes de dióxido de carbono que pueden usarse en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua aprobados y certificados y mezclas de los mismos.

Ejemplos particulares de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación de gusto agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la disolución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula preferiblemente en una cápsula de gelatina. Tales disoluciones y la preparación y encapsulación de las mismas se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.328.245; 4.409.239 y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la disolución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para la administración.

Alternativamente, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores de este tipo y encapsulando estas disoluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes estadounidenses n.^{os} Re 28.819 y 4.358.603.

B. Productos inyectables, disoluciones y emulsiones

La presente invención también se refiere a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención mediante administración parenteral, generalmente caracterizadas por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Pueden prepararse productos inyectables de cualquier forma convencional, por ejemplo como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse junto con productos inyectables según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, estabilizantes, potenciadores de la

solubilidad y otros agentes de este tipo, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En el presente documento también se contempla la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de tal manera que se mantiene un nivel constante de dosificación (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 3.710.795). El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen disoluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en el presente documento, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las disoluciones pueden ser o bien acuosas o bien no acuosas.

Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y disoluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse opcionalmente en preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen cloruro de sodio para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa isotónica para inyección, agua estéril para inyección, dextrosa y solución de Ringer lactato para inyección.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

Pueden añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a preparaciones parenterales, particularmente cuando se envasan las preparaciones en recipientes de múltiples dosis y por tanto diseñados para almacenarse y extraer múltiples alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse incluyen fenoles o cresoles, compuestos de mercurio, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílico y propílico de ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden usarse incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden usarse incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden usarse incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA.

Los portadores farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral puede ajustarse de modo que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o dosificación que debe usarse dependerá en última instancia de la edad, el peso y el estado del paciente o animal tal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias pueden envasarse en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, tal como se conoce y se pone en práctica en la técnica.

Pueden diseñarse productos inyectables para administración local y sistémica. Normalmente una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para contener una concentración de desde al menos aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p o más, preferiblemente más del 1% p/p del inhibidor de HSP90 al/a los tejido(s) tratado(s). El inhibidor puede administrarse de una vez o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración del tratamiento serán función de la ubicación en la que se administra la composición por vía parenteral, el portador y otras variables que pueden determinarse empíricamente usando protocolos de pruebas conocidos o mediante extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Debe indicarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, puede

necesitarse ajustar a lo largo del tiempo regímenes de dosificación específicos según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por tanto, se pretende que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento sean a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

Opcionalmente puede suspenderse el inhibidor de HSP90 en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas del estado patológico y puede determinarse empíricamente.

C. Polvos liofilizados

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como disoluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden formularse los polvos liofilizados como sólidos o geles.

Puede prepararse polvo liofilizado, estéril, disolviendo el compuesto en una disolución de tampón fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior esterilización por filtración de la disolución seguida por liofilización en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica proporcionan la formulación deseada. En resumen, el polvo liofilizado puede prepararse opcionalmente disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, a aproximadamente el 1-20%, preferiblemente a aproximadamente del 5 al 15%, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tampón de este tipo conocido por los expertos en la técnica, normalmente, a pH aproximadamente neutro. Después se añade un inhibidor de HSP90 a la mezcla resultante, preferiblemente por encima de la temperatura ambiente, más preferiblemente a aproximadamente 30-35ºC y se agita hasta que se disuelve. Se diluye la mezcla resultante añadiendo más tampón hasta una concentración deseada. Se esteriliza por filtración la mezcla resultante o se trata para eliminar materiales particulados y garantizar la esterilidad y se distribuye en viales para su liofilización. Cada vial puede contener una única dosificación o múltiples dosificaciones del inhibidor.

D. Formulación para administración tópica

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como mezclas tópicas. Pueden usarse mezclas tópicas para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, disoluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

Los inhibidores de HSP90 pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (véanse las patentes estadounidenses n.ºs 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración a las vías respiratorias pueden estar en forma de un aerosol o disolución para un nebulizador o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán normalmente diámetros inferiores a 50 micrómetros, preferiblemente inferiores a 10 micrómetros.

Los inhibidores también pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para la administración transdérmica y también para la administración a los ojos o a la mucosa o para terapias por inhalación. También pueden administrarse disoluciones nasales del inhibidor de HSP90 solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

E. Formulaciones para otras vías de administración

Dependiendo del estado patológico que está tratándose, también pueden usarse otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Se usan supositorios rectales en el presente documento para referirse a cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se funden o ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más principios farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Pueden prepararse supositorios rectales o bien mediante el método de compresión o bien mediante moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Pueden fabricarse comprimidos y cápsulas para administración rectal usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que para formulaciones para administración oral.

F. Ejemplos de formulaciones

Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y de comprimidos que pueden usarse opcionalmente con compuestos de la presente invención. Se indica que estas formulaciones pueden variarse dependiendo del compuesto particular que esté usándose y de la indicación para la que vaya a usarse la formulación.

FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido cítrico monohidratado	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Aromatizante	
Agua	c.s. para 100 ml

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidratada	c.s. para hacerla isotónica
Ácido cítrico monohidratado	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	c.s. para 1,0 ml

FORMULACIÓN DE COMPRIMIDO

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

DOSIFICACIÓN, HUÉSPED Y SEGURIDAD

Los compuestos de la presente invención son estables y pueden usarse de manera segura. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de HSP90 para una variedad de sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y animales no mamíferos).

La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la intensidad del estado, la vía de administración y propiedades específicas del compuesto particular que esté usándose. Generalmente, dosis diarias aceptables y eficaces son cantidades suficientes para ralentizar eficazmente o eliminar el estado que está tratándose. Normalmente, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, de aproximadamente 3 a 300 mg o de aproximadamente 10 a 200 mg. Se apreciará que la dosis diaria puede administrarse como una única administración o en múltiples (por ejemplo, 2 ó 3) porciones al día.

KITS Y ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE HSP90

La invención también se refiere a kits y a otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con HSP90. Se indica que se pretende que las enfermedades cubran todos los estados para los que HSP90 presenta actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de acondicionamiento. El material de acondicionamiento puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de una única dosis o de múltiples dosis.

En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de acondicionamiento. El material de acondicionamiento puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de una única dosis o de múltiples dosis.

Se indica que el material de acondicionamiento usado en kits y artículos de fabricación según la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como un frasco dividido o un envase de lámina dividida. El recipiente puede tener cualquier forma o conformación convencional tal como se conoce en la técnica que se fabrique de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, un frasco o una jarra de vidrio o plástico, una bolsa que puede volver a sellarse (por ejemplo, para contener un “relleno” de comprimidos para colocarlos en un recipiente diferente) o un envase de tipo blíster con dosis individuales para extraerlas mediante presión del envase según un calendario terapéutico. El recipiente que se emplee dependerá de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo generalmente no se usará una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Resulta viable usar juntos más de un recipiente en un único envase para comercializar una única forma de dosificación. Por ejemplo, pueden contenerse comprimidos en un frasco que a su vez está contenido en una caja. Normalmente el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes o cuando el médico encargado desea un ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo particular de un kit según la presente invención es un denominado envase de tipo blíster. Los envases de tipo blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases de tipo blíster consisten generalmente en una hoja de un material relativamente rígido cubierta por una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de comprimidos o cápsulas individuales que van a envasarse o pueden tener el tamaño y la forma para alojar múltiples comprimidos y/o cápsulas que van a envasarse. A continuación, se colocan los comprimidos o las cápsulas en las cavidades correspondientemente y se sella la hoja de material relativamente rígido contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta en el sentido en el que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas quedan individualmente sellados o colectivamente sellados, según se desee, en las cavidades entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del envase de tipo blíster aplicando manualmente presión sobre las cavidades mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar de la cavidad. Entonces puede retirarse el comprimido o la cápsula a través de dicha abertura.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de un recordatorio de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es una memoria de microchip alimentada por batería acoplada a una señal de recordatorio audible o de visualización de cristal líquido que, por ejemplo, presenta visualmente la fecha en la que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE HSP90

Pueden desarrollarse diversos métodos para sintetizar compuestos según la presente invención. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar estos compuestos. Sin embargo, se indica que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse mediante otras rutas de síntesis que otros pueden diseñar.

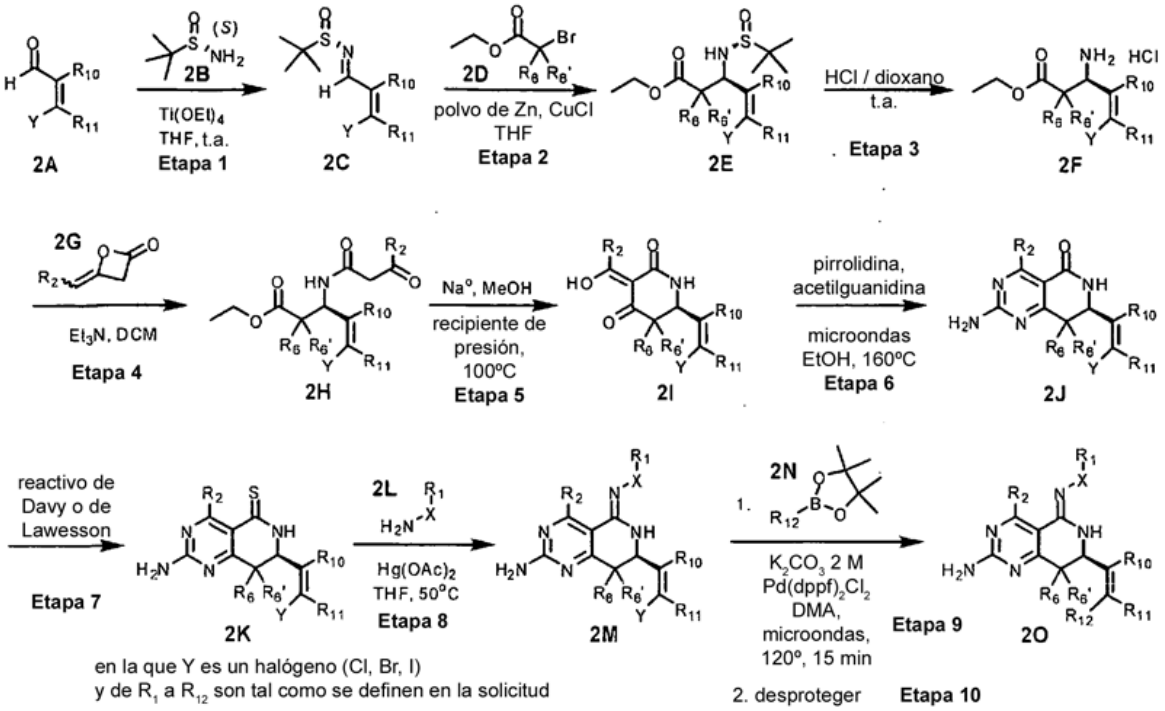
Esquemas de síntesis para compuestos de la presente invención

Pueden sintetizarse compuestos según la presente invención según los esquemas de reacción mostrados a continuación. Los expertos en la técnica pueden diseñar fácilmente otros esquemas de reacción. También debe apreciarse que pueden variarse una variedad de disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción diferentes para optimizar los rendimientos de las reacciones.

En las reacciones descritas a continuación en el presente documento puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional, para ejemplos véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene en “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis” 4ª edición, John Wiley and Sons, 2007.

(Eliminado el esquema 1)

Esquema 2. Preparación de éter de oxima de dihidropiridopirimidinona

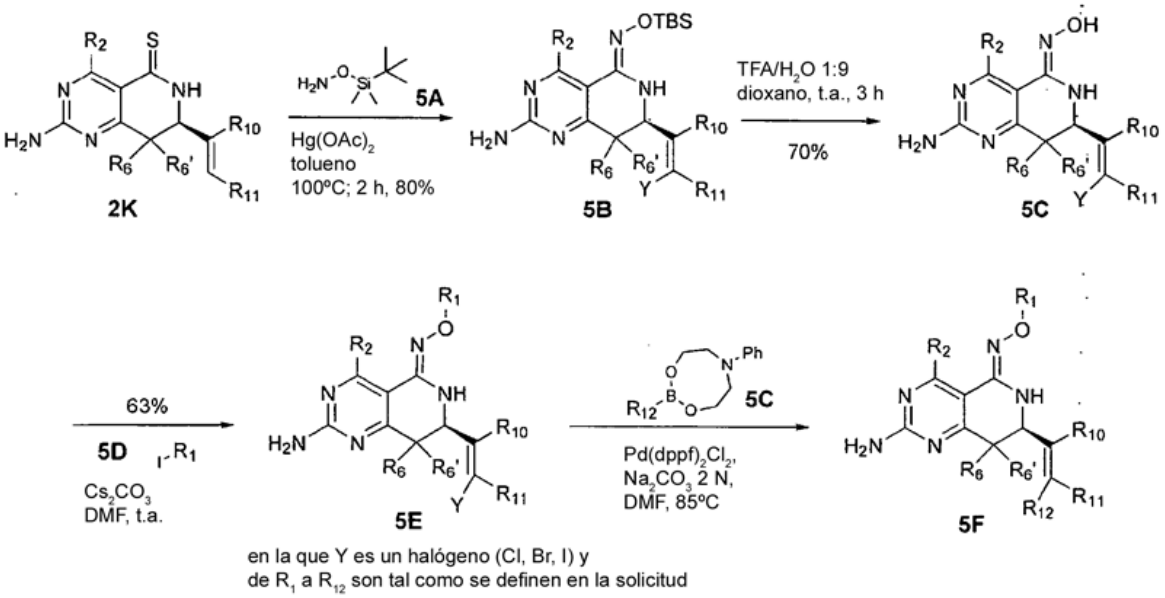


En el esquema 2, R_{10} y R_{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman el anillo C tal como se definió anteriormente.

La reacción de aldehído 2A con sulfinamida quiral 2B en presencia de tetraetóxido de titanio da la imina 2C (etapa 1). El tratamiento de la sulfinamida con el reactivo de Reformatsky de 2D da exclusivamente la sulfinamida quiral 2E (etapa 2), lo que va seguido por una desprotección catalizada por ácido para dar el beta-aminoácido quiral 2F (etapa 3). La reacción de la amina con diceteno funcionalizado 2G da la amida 2H (etapa 4), lo que va seguido por tratamiento con metóxido para formar el producto de condensación de Dieckmann 2I (etapa 5). La reacción del ácido vinílogo 2I con acetilguanidina da el producto de condensación 2J (etapa 6). La conversión de la lactama 2J en la tiolactama 2K se realiza con un reactivo de tiolación tal como reactivo de Davy o de Lawesson (etapa 7). La conversión de la tiolactama 2K en la amidina 2M se logra mediante tratamiento con alcoxiamina sustituida 2L (etapa 8). Por último, el acoplamiento de Suzuki con éster borónico 2N (etapa 9) y, si es necesario, la desprotección (etapa 10), dan el producto final 20.

(Eliminados los esquemas 3 y 4)

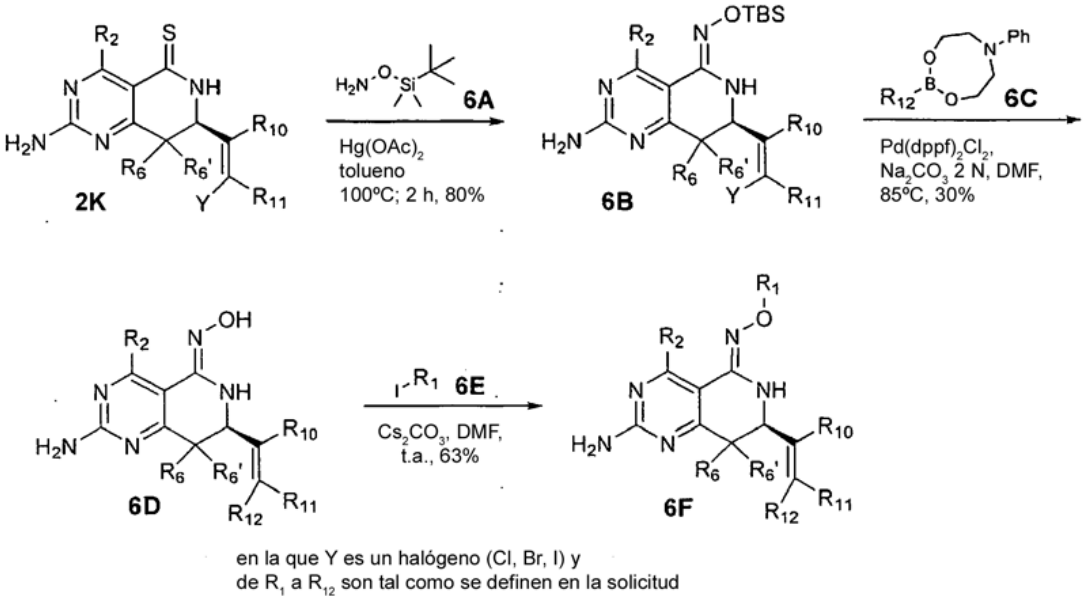
Esquema 5. Preparación de éter de oxima de dihidropiridopirimidinona



En el esquema 5, R_{10} y R_{11} son tal como se definieron en el esquema 2 anterior.

La reacción de la tiolactama 2K con hidroxilamina protegida 5A (por ejemplo, protegida con TBS) en presencia de acetato mercúrico proporciona amidina 5B, lo cual va seguido por desprotección catalizada por ácido para dar el derivado de hidroxilo 5C. La alquilación con el haloalquilo apropiado 5D en base, por ejemplo, Cs_2CO_3, proporciona el éter de oxima 5E, seguido por una reacción de acoplamiento tal como acoplamiento de Suzuki con ácido borónico 5C y si es necesario la desprotección da el producto 5F.

Esquema 6. Preparación de éter de oxima de dihidro-naftiridinona



En el esquema 6, R_{10} y R_{11} son tal como se definieron en el esquema 2 anterior.

La reacción de la tiolactama 2K con hidroxilamina protegida 6A (por ejemplo, protegida con TBS) en presencia de un tiófilo fuerte (por ejemplo, acetato mercúrico) proporciona la amidina 6B. La reacción de arilación (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki) con éster borónico 6C y desprotección para dar el derivado de hidroxilo 6D. La alquilación con el haloalquilo apropiado 6E en base, por ejemplo, Cs_2CO_3, da el producto 6F.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse de los diversos sustituyentes enseñados de otro modo en el presente documento.

Procedimientos generales

Se reconocerá fácilmente que determinados compuestos según la presente invención tienen átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos según la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de estereoisómeros diferentes (es decir, enantiómeros y diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la mención de un compuesto abarque todos los posibles estereoisómeros diferentes.

También pueden prepararse compuestos según la presente invención como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas).

También pueden prepararse compuestos según la presente invención como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y las bases orgánicos e inorgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido correspondiente. Por ejemplo, puede convertirse un compuesto en una forma de sal de adición de ácido en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Puede convertirse un compuesto en una forma de sal de adición de base en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de compuestos según la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0ºC. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

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

Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en P.G.M. Wuts y T.W. Greene, “Greene’s Protecting Groups in Organic Synthesis”, 4ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

Pueden prepararse convenientemente compuestos según la presente invención o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

La presente invención también proporciona la forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona. La formación de la forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona se lleva a cabo generalmente mediante cristalización en un disolvente. En la práctica los disolventes adecuados incluyen cloroformo, tolueno, acetonitrilo y acetona. También pueden usarse antidisolventes, es decir, un disolvente o disolventes en los que el compuesto es menos soluble que en el disolvente seleccionado. El volumen de disolvente no es crítico pero debe mantenerse a una cantidad mínima por conveniencia. Opcionalmente, la cristalización puede sembrarse con forma A. Tales procedimientos requieren generalmente de 2 horas a siete días. Se entiende que los términos “cristaliza”, “cristalizar” y “cristalización” se refieren a la disolución completa seguida por precipitación y a procedimientos de suspensión que no implican una disolución completa.

La forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona puede caracterizarse mediante difracción de rayos X. En la figura 2 se proporciona un difractograma de rayos X de polvo de la forma A obtenido mediante técnicas de difracción de rayos X de polvo convencionales. Los difractómetros de polvo convencionales están generalmente equipados con una fuente de cobre, monocromador de haz primario y un detector sensible a la posición. Normalmente el haz incidente se colima usando una hendidura de divergencia a aproximadamente 1º. La fuente se hace funcionar generalmente a 40 kV y 30 mA. Pueden recogerse datos de difracción de rayos X de polvo desde 3 grados hasta 120 grados dos theta usando un ancho de etapa de 0,02 a 0,04 grados dos theta. El difractómetro puede calibrarse con un patrón de silicio u otros materiales de patrón adecuados. Muchos difractómetros modernos también están equipados con un cabezal de goniómetro que puede estar motorizado para permitir hacer girar la muestra durante la adquisición de datos. Se reconoce que la intensidad relativa de los picos de difracción de rayos X puede depender de la orientación preferida y otros factores. Por tanto, una muestra de la forma A puede requerir procesamiento para mitigar tales factores, tal como trituración de la muestra en un mortero y mano de mortero de ágata u otras medidas. Se entiende que las diferencias en la intensidad relativa de los picos de difracción no excluye que un patrón adquirido concuerde con la forma A de benzoato O-(S)-3,4-dihidroxibutílico de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona. Además, también se entiende que sólo se requiere un subconjunto de los picos mostrados en la figura 2, en algunos casos tan sólo un pico, para identificar la forma A de benzoato O-(S)-3,4-dihidroxibutílico de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

También puede caracterizarse la forma A mediante análisis térmico, normalmente calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría. La figura 3 muestra termogramas de DSC y termogravimetría de la forma A. El termograma de DSC muestra un único acontecimiento endotérmico a 128ºC lo que concordaba con una fusión.

Tal como se usan en el presente documento los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos concuerdan con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar residuos de aminoácido, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

µl (microlitros)	Ac (acetilo)
atm (atmósfera)	ATP (adenosina trifosfatasa)
BOC (terc-butiloxicarbonilo)	BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)
BSA (albúmina de suero bovino)	CBZ (benciloxicarbonilo)
CDI (1,1-carbonildiimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)
DMF (N,N-dimetilfomamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida)
EDTA (ácido etilendiaminatetraacético)	Et (etilo)
Et_2O (dietil éter)	EtOAc (acetato de etilo)
FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo)	g (gramos)
h (horas)	HOAc o AcOH (ácido acético)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografía de líquidos a alta presión)	Hz (hercios)
i.v. (vía intravenosa)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
i-PrOH (isopropanol)	l (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
Me (metilo)	MeOH (metanol)
mg (miligramos)	MHz (megahercios)
min (minutos)	ml (mililitros)

mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido morfolinpropanosulfónico)
p.f. (punto de fusión)	NaOAc (acetato de sodio)
OMe (metoxilo)	psi (libras por pulgada cuadrada)
RP (fase inversa)	t.a. (temperatura ambiente)
SPA (ensayo de proximidad de centelleo)	TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)
TBS (t-butildimetilsililo)	tBu (terc-butilo)
TEA (trietilamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsililo)	CCF (cromatografía de capa fina)
TMS (trimetilsililo)	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)
Tr (tiempo de retención)	Brij35 (dodecil éter de polioxietilenglicol)

Todas las referencias a éter o Et_2O son a dietil éter; y la salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en ºC (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a t.a. a menos que se indique lo contrario.

Se registraron espectros de ^{1}H-RMN en un instrumento Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (EM) y datos de pureza de compuestos en un sistema de un único cuadrupolo de CL/EM de Waters ZQ equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI), detector UV (220 y 254 nm) y detector evaporativo de dispersión luminosa (ELSD). Se realizó una cromatografía de capa fina sobre placas de gel de sílice de E. Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido fosfomolíbdico etanólico al 5%, ninhidrina o disolución de p-anisaldehído. Se realizó una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (230-400 de malla, Merck).

Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos o bien están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO) o bien pueden prepararse mediante métodos bien conocidos por un experto habitual en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias convencionales tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vol. 1-23, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2006; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vol. 1-5 y sup., Elsevier Science Publishers, 1998; Organic Reactions, vol. 1-68, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 2007; March J.: Advanced Organic Chemistry, 5ª ed., 2001, John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1999. Todas las divulgaciones de todos los documentos mencionados a lo largo de esta solicitud se incorporan en el presente documento como referencia.

En la técnica se conocen diversos métodos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una mezcla racémica de un compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Entonces pueden separarse los diastereómeros con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden usarse complejos disociables para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Normalmente los diastereómeros tienen propiedades físicas lo suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, normalmente pueden separarse diastereómeros mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias de solubilidad. Puede encontrarse una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet y Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basándose en diferencias de solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dará como resultado la racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet y Samuel H. Wilen, Enantiomers,

Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Pueden separarse y purificarse componentes quirales usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden purificarse componentes quirales usando cromatografía de fluido supercrítico (CFS). En una variación particular, se realizan análisis de CFS/EM analíticos quirales usando un sistema de CFS analítica de Berger (AutoChem, Newark, DE) que consiste en un módulo de control de fluido con doble bomba de CFS de Berger con una bomba de fluido supercrítico FCM 1100/1200 de Berger y una bomba de fluido modificador FCM 1200, un horno TCM 2000 de Berger y un inyector automático Alcott 718. El sistema integrado puede controlarse mediante el software BI-SFC Chemstation versión 3.4. La detección puede lograrse con un detector Waters ZQ 2000 que se hace funcionar en modo positivo con una interfaz de ESI y un intervalo de barrido de desde 200-800 Da con 0,5 segundos por barrido. Pueden realizarse separaciones cromatográficas en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H o ChiralCel OJ-H (5 μ 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con metanol a del 10 al 40% como modificador y con o sin acetato de amonio (10 mM). Puede usarse cualquiera de una variedad de velocidades de flujo incluyendo, por ejemplo, 1,5 ó 3,5 ml/min con una presión de entrada fijada a 100 bar. Adicionalmente, puede usarse una variedad de condiciones de inyección de muestra incluyendo, por ejemplo, inyecciones de muestra de o bien 5 o bien 10 μl en metanol a una concentración de 0,1 mg/ml.

En otra variación, se realizan separaciones quirales preparativas usando un sistema de purificación de CFS MultiGram II de Berger. Por ejemplo, pueden cargarse muestras en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 μ). En variaciones particulares, la velocidad de flujo para la separación puede ser de 70 ml/min, el volumen de inyección de hasta 2 ml y la presión de entrada se fija a 130 bar. Pueden aplicarse inyecciones superpuestas para aumentar la eficacia.

En la sección de ejemplos se exponen descripciones de las síntesis de compuestos particulares según la presente invención basándose en los esquemas de reacción anteriores y variaciones de los mismos.

SOMETER A ENSAYO LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Puede evaluarse el efecto inhibidor del compuesto de la invención sobre HSP90 mediante una variedad de ensayos de unión y ensayos funcionales. Se conoce bien que la unión al dominio de unión a ATP N-terminal de HSP90 inhibe la unión a ATP y las actividades de chaperonas dependientes de ATP, Roe *et al*. J. Med. Chem. 1999 42, 260-266. Una variedad d*e* ensayos de unión *in vitro e in vivo* están disponibles en la bibliografía para evaluar la afinidad de los compuestos de la invención sobre HSP90; por ejemplo, Chiosis *et al*. Chemistry & Biology 2001 8: 289-299, Carreras *et al*. Anal Biochem 2003 317(1): 40-6; Kim *et al*. J Biomol Screen 2004 9(5): 375-81; y Zhou *et al*. Anal Biochem 2004 331(2): 349-57.

El ejemplo A-1 a continuación proporciona un ensayo de polarización por fluorescencia de competencia *in vitro* en el que un compuesto de prueba compite con una sonda fluorescente por la unión al dominio de unión de HSP90 humana recombinante. La reacción puede seguirse cinéticamente usando fluorescencia (excitación λ=485 nm; emisión λ=538 nm). La afinidad de unión del compuesto de prueba a HSP90 se determina mediante los cambios en la fluorescencia polarizada; la intensidad de la fluorescencia polarizada es proporcional a la fracción de sonda unida. Se desarrolló específicamente para el ensayo una sonda de fluorescencia de molécula pequeña novedosa, ácido (S,E)-5-(2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ilidenaminooxi)etilcarbamoil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico (sonda TSD-FP). Las constantes de inhibición (CI_{50}) pueden calcularse mediante el ajuste de curvas no lineales de las concentraciones de compuesto y las intensidades de fluorescencia para la ecuación de CI_{50} convencional. Como referencia, los valores de CI_{50} mediante este ensayo para los dos inhibidores de HSP90 conocidos, geldanamicina (GM) y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG) después de incubación durante una hora con la enzima y la sonda TSD-FP fueron de 90 nM y 400 nM, respectivamente. Usando el procedimiento descrito en el ejemplo A-1, se mostró que algunos de los compuestos mostrados a modo de ejemplo tenían afinidad de unión a HSP90 a una CI_{50} inferior a 10 μM, algunos otros inferior a aproximadamente 1 μM y la mayor parte de los demás compuestos tienen un valor de CI_{50} inferior a aproximadamente 0,1 μM. Los valores de CI_{50} de los compuestos mostrados a modo de ejemplo de la presente invención se facilitan en la tabla 1.

El efecto inhibidor de los compuestos de la invención frente a HSP90 en células vivas puede evaluarse midiendo la viabilidad celular. El ejemplo A-2 describió un ensayo de viabilidad celular en el que se expusieron células tumorales con crecimiento exponencial a un intervalo de concentraciones de fármaco. Después del tratamiento farmacológico, se midió la viabilidad de las células mediante la conversión de las sales de tetrazolio MTS (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-5-[3-carboximetoxi-fenil]-2-[4-sulfofenil]-2H-tetrazolio, sal interna), (Promega, Madison, WI) por células metabólicamente activas. Además, el panel de células cancerosas seleccionadas incluye células BT-474, HT-29, K-562 y MKN-45 representando cada una un tipo de cáncer diferente y una ruta bien entendida de transformación oncogénica.

Pueden evaluarse los efectos posteriores de la inhibición de HSP90 basándose en la inducción de HSP70 y en la

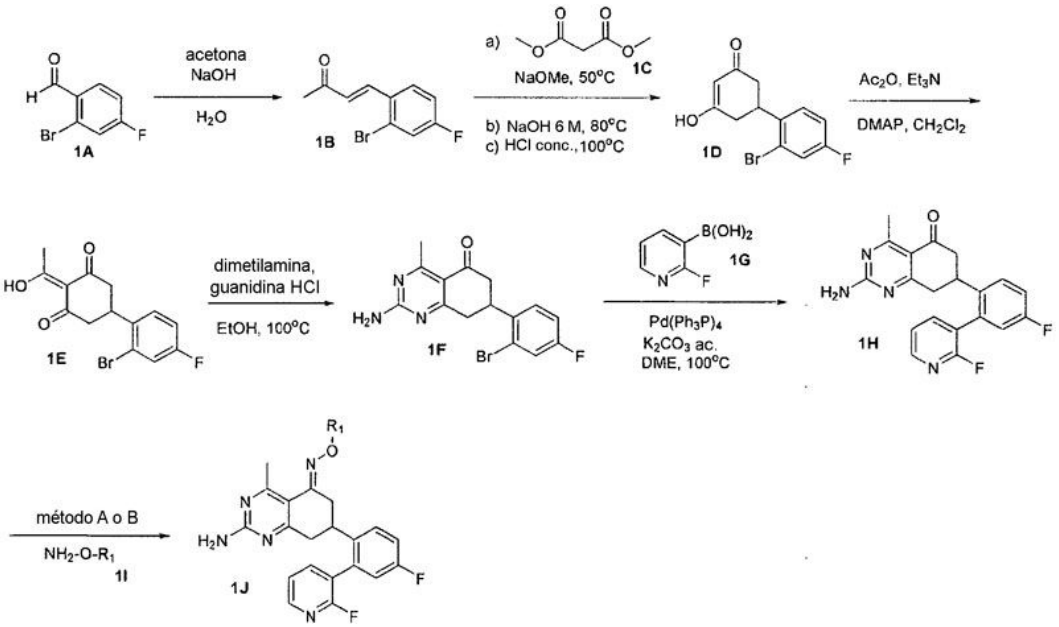
función y estabilidad de diversos receptores de esteroides y proteínas de señalización incluyendo, por ejemplo, HER2/ERBB2. La inducción de HSP70 es un rasgo distintivo de la inhibición de HSP90. HSP70 como una proteína de choque térmico dependiente de ATP en sí misma estará regulada por incremento de manera transcripcional en respuesta a proteínas con plegamiento erróneo, desnaturalizadas o agregadas. A medida que se compromete la función de HSP90, se induce HSP70 en respuesta directa a cambios de la proteína cliente de HSP90 dentro de la célula. Guo *et al*. Cancer Res 2005 65(22) 10536. El ejemplo A-3 proporciona un método para cuantificar la inducción de HSP70 monitorizando la luminiscencia que no es en el infrarrojo de β-galactosidasa y determinar los valores de CE_{50} de los compuestos de prueba para la inducción de HSP70β/β-galactosidasa.

La reducción de la oncoproteína HER-2/ERBB2 también es un rasgo distintivo de la inhibición de HSP90. Sain *et al*. Mol Cancer Ther 2006 5(5) 1197; Sharp *et al*. Mol Cancer Ther 2007 6(4) 1198. HER-2 usa HSP90 para la maduración; perturbaciones en la función de HSP90 conducen a proteínas con plegamiento erróneo que en última instancia se enviarán para ubiquitinación y degradación proteosómica. Los compuestos de la presente invención inducen la degradación de estas moléculas, lo que puede medirse usando técnicas con anticuerpos bien conocidas tales como inmunotransferencia, radioinmunoensayos, inmunotransferencia de tipo Western, inmunoprecipitación, ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) y técnicas derivadas que hacen uso de anticuerpos dirigidos frente a HER2. El ejemplo A-4 proporciona un procedimiento de inmunotransferencia de tipo Western para la determinación del valor de CE_{50} de los compuestos de prueba para la reducción de HER2/ERBB2.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, las composiciones, los kits y los métodos de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Por tanto, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Ejemplo

EJEMPLO 1 (referencia). Procedimiento general para la preparación de éteres de oxima y análogos



A. (E)-4-(2-Bromo-4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (1B)

A un matraz de recuperación de 500 ml se le añadió 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (1A, 10,0 g, 49,3 mmol, 1,0 eq.) y acetona (22,9 g, 394 mmol, 8,0 eq.). Se enfrió la mezcla hasta 0ºC en un baño de hielo. Se le añadió H_2O (200 ml) y la mezcla se convirtió en una suspensión espesa. Se le añadió NaOH sólido (2,16 g, 54,2 mmol, 1,1 eq.) y se calentó la reacción gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se acidificó la reacción con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con NaCl acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite de color amarillo oscuro con el que se continuó en la siguiente etapa sin purificación adicional (11,9 g, 99%). ESI-EM: m/z 243,2 $(M+H)^+$.

B. 5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiciclohex-2-enona (1D)

A un matraz de recuperación de 500 ml se le añadió (E)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (1B, 11,9 g,

49,0 mmol, 1,0 eq.) y MeOH (200 ml). Se le añadió malonato de dimetilo (1C, 6,47 g, 49,0 mmol, 1,0 eq.), seguido por NaOMe (al 30% en peso en MeOH, 9,6 ml, 51,4 mmol, 1,05 eq.). Se puso a reflujo la mezcla de reacción durante la noche tras lo que se concentró para dar un sólido de color rojo pardo. Se llevó el residuo a NaOH 1 N (150 ml) y se puso a reflujo durante 1 h, durante lo cual el color de la reacción pasó de disolución de color marrón turbia a marrón transparente a transparente con precipitado de color marrón. Se añadió cuidadosamente HCl concentrado hasta que la mezcla fue ácida mediante papel de pH. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x 75 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró dando un sólido naranja espumoso con el que se continuó en la siguiente etapa sin purificación adicional (14,3 g, 100%). ESI-EM: m/z 285,2 $(M+H)^+$.

C. 5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietiliden)ciclohexano-1,3-diona (1E)

A un matraz de recuperación de 500 ml se le añadió 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiciclohex-2-enona (1D) (14,3 g, 50,1 mmol, 1,0 eq.), CH_2Cl_2 (200 ml), anhídrido acético (6,65 g, 65,2 mmol, 1,3 eq.), Et_3N (15,22 g, 150 mmol, 3,0 eq.) y DMAP (cantidad catalítica). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La monitorización mediante CL/EM consideró que la reacción era completa. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de CH_2Cl_2 al 70%/hex a CH_2Cl_2 al 100%) proporcionando el producto como una espuma de color amarillo claro que después se convirtió en un aceite (3,55 g, 22%). Se usó el material bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-EM: m/z 327,2 $(M+H)^+$.

D. 2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1F)

A un recipiente de presión de 150 ml se le añadió 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietiliden)ciclohexano-1,3-diona (1E, 1,12 g, 3,42 mmol, 1,0 eq.), EtOH (30 ml), clorhidrato de guanidina (818 mg, 8,56 mmol, 2,5 eq.) y dimetilamina (2,0 M en THF, 10 ml, 20,5 mmol, 6,0 eq.). Se selló el recipiente y se calentó durante 72 horas a 100ºC. CL/EM determinó que la reacción era completa. Se enfrió la reacción y se concentró dando un sólido de color gris pastoso. Se le añadió EtOH (-10 ml) al residuo y se sonicó dando una suspensión. Se recogió el sólido mediante filtración y se enjuagó con EtOH frío dando un sólido de color amarillo claro (288 mg, 24%). ESI-EM: m/z 350,2 $(M+H)^+$.

E. 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1H)

A un matraz de recuperación de 10 ml se le añadió 2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (33 mg, 0,0942 mmol, 1,0 eq.), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (27 mg, 0,188 mmol, 2,0 eq.), DME (2 ml), carbonato de potasio (2,0 M ac., 94 µl, 0,188 mmol, 2,0 eq.) y tetrakis-trifenilfosfina-paladio (5 mg, 0,00471 mmol, 0,05 eq.). Se puso a reflujo la reacción durante la noche tras lo cual el análisis de CL/EM consideró que la reacción era completa. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa dando el producto sólido blanco (30 mg, 96%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,67 (dd, *J*=3,54, 1,77 Hz, 1 H) 2,89 (s. a., 1 H) 3,06 (t, *J*=12,51 Hz, 2 H) 3,18 (s. a., 1 H) 7,18 (dd, *J*=9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 4 H) 7,72 (dd, *J*=8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,98 (ddd, *J*=9,79, 7,52, 1,89 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 367,3 $(M+H)^+$. ESI-EM: m/z 367,3 $(M+H)^+$.

F. Formación de éteres de oxima

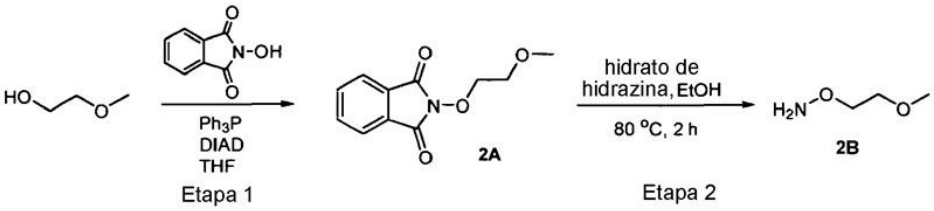
Pueden formarse éteres de oxima o bien mediante el método A o bien mediante el método B a continuación.

Método A, condiciones básicas: Se agitaron una disolución de 2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1H, 0,27 mmol, 1,0 eq.) y la hidroxilamina 1I correspondiente (0,54 mmol, 2,0 eq.) en piridina seca (2 ml) durante la noche a 75ºC. Se vertió la mezcla en hielo-agua y se recogió el precipitado resultante mediante filtración. Se recristalizó el sólido bruto en etanol caliente proporcionando el producto puro 1J como un sólido blanco con un rendimiento del 90%.

Método B, condiciones ácidas: Se agitó una disolución de 2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1H, 0,27 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (3 ml) bajo nitrógeno. Se añadieron la hidroxilamina 1I correspondiente (0,35 mmol, 1,3 eq.) y HCl acuoso (5 M, 0,48 mmol, 1,8 eq.) y se calentó la reacción a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró. Se recogió el residuo resultante y se recristalizó en etanol caliente obteniendo el producto puro 1J como un polvo blanco o blanquecino con un rendimiento de aproximadamente el 90%.

EJEMPLO 2. Preparación de reactivos de hidroxilamina

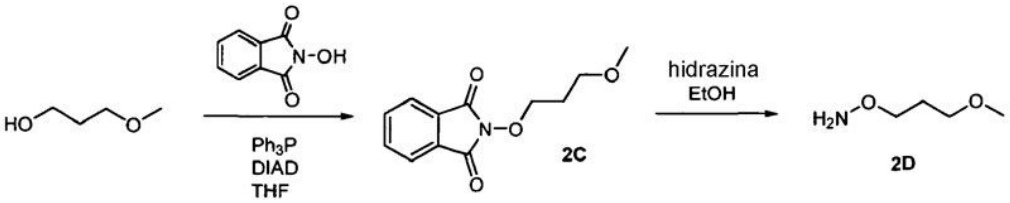
A. Síntesis de O-(2-metoxietil)hidroxilamina (2B)



Etapa 1: se disolvieron 2-metoxietanol (2,00 g, 26,3 mmol), N-hidroxiftalimida (4,72 g, 28,9 mmol, 1,1 eq.) y trifenilfosfina (7,58 g, 28,9 mmol, 1,1 eq.) en 85 ml de THF seco y luego se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se disolvió azodicarboxilato de diisopropilo (6,91 g, 34,2 mmol, 1,3 eq.) en 15 ml de THF seco y se añadió lentamente a la mezcla anterior. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 10 minutos y luego se retiró el baño de hielo. Luego se permitió que se agitase la reacción a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La reacción se había completado mediante CL/EM y se concentró para dar un aceite. Luego se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando hexano/acetato de etilo 70/30 dando 2-(2-metoxietoxi)isoindolin-1,3-diona (2A, 5,19 g, rendimiento del 89,2%). ESI-EM: m/z 222,3 $(M+H)^+$.

Etapa 2: se disolvió 2-(2-metoxietoxi)isoindolin-1,3-diona (5,18 g, 23,4 mmol) en 50 ml de etanol e hidrato de hidrazina (22,7 ml, 468 mmol). Se calentó la disolución durante 2 horas en un baño de aceite a 80ºC. Luego se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y precipitó un sólido. Luego se filtró este sólido y se concentró el filtrado y se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida usando cloroformo/metanol 98/2 dando O-(2-metoxietil)hidroxilamina (2B, 0,866 g, rendimiento del 36,2%). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,36 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H).

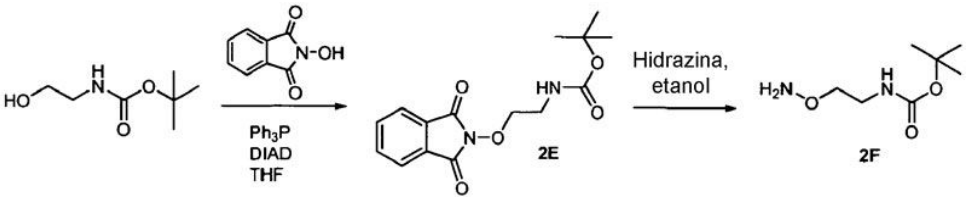
B. Síntesis de O-(3-metoxipropil)hidroxilamina (2D)



Se preparó 2-(3-metoxipropoxi)isoindolin-1,3-diona (2C) a partir de 3-metoxipropan-1-ol y N-hidroxiftalimida mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 2A, etapa 1 (3,71 g, rendimiento del 94,9%). ESI-EM: m/z 236,3 $(M+H)^+$.

Se desprotegió 2C tal como se describe en el ejemplo 2A, etapa 2 proporcionando O-(3-metoxipropil)hidroxilamina (2D, 0,633 g, rendimiento del 38,1%). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,81 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,45 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H) 3,70 (t, *J*=6,32 Hz, 2 H). ESI-EM: m/z 106,4 $(M+H)^+$.

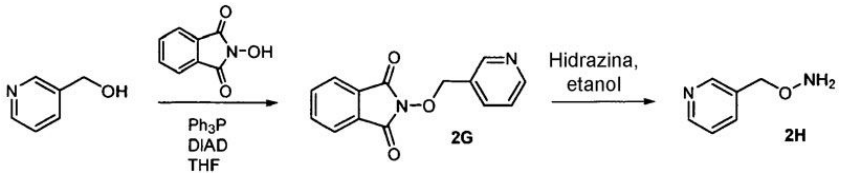
C. Síntesis de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (2F)



Se preparó 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo 2E con rendimiento cuantitativo a partir de 2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo y N-hidroxiftalimida mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 2A, etapa 1. ESI-EM: m/z 329,3 $(M+Na)^+$.

Se desprotegió 2E tal como se describió previamente en 2A, etapa 2 dando 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (2F, 1,26 g, rendimiento del 58%). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,37 (q, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 2 H) 4,90 (s. a., 1 H) 5,47 (s. a., 2 H).

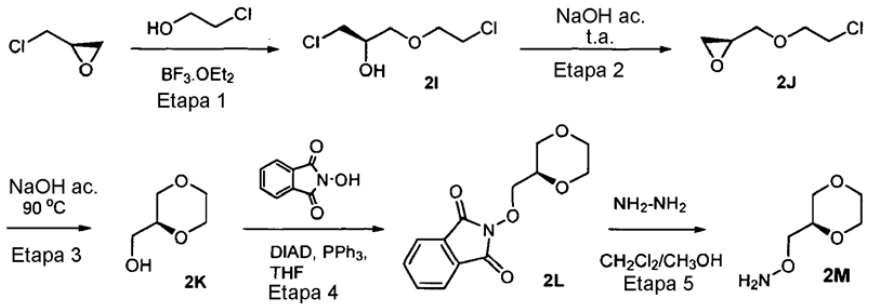
D. Síntesis de O-(piridin-3-ilmetil)hidroxilamina (2H)



Se preparó el producto intermedio protegido con ftalimida 2G a partir de piridin-3-ilmetanol y N-hidroxiftalimida mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 2A, etapa 1 (3,22 g, rendimiento del 81,3%). ESI-EM: m/z 255,2 $(M+H)^+$.

Se desprotegió 2G tal como se describió previamente en el ejemplo 2A, etapa 2 dando O-(piridin-3-ilmetil)hidroxilamina (2H, 0,734 g, rendimiento del 69,2%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,71 (s, 2 H) 7,44 (dd, *J*=7,83, 5,05 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,47 (dd, *J*=5,05, 1,26 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 125,3 $(M+H)^+$.

2E. Síntesis de (R)-O-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (2M)



Etapa 1: se disolvieron 2-cloroetanol (34,8 g, 43,2 mmol) y trifluoruro de boro-eterato de dietilo (0,136 ml, 1,08 mmol) en 20 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió lentamente (R)-(-)-epiclorohidrina (10,0 g, 10,8 mmol) en 10 ml de THF a través de una jeringa. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 45ºC durante 90 min tiempo en el que se completó la reacción. Se concentró la reacción a vacío dando un producto bruto oleoso (R)-1-cloro-3-(2-cloroetoxi)propan-2-ol (2I, 16,2 g, rendimiento del 86,6%). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,56 - 3,71 (m, 6 H) 3,85 - 3,92 (m, 3 H).

Etapa 2: se disolvió 2I (16,2 g, 93,6 mmol) en 45 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (9,36 g, 234 mmol) en 20 ml de agua y se agitó la reacción en el baño de hielo durante 15 min y a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y disolución saturada de cloruro de sodio. Se extrajo el producto a la fase de acetato de etilo tres veces. Luego se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un producto oleoso bruto, (S)-2-((2-cloroetoxi)metil)oxirano (2J, 11,1 g, rendimiento del 86,7%. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,57 - 2,72 (m, 2 H) 2,76 - 2,89 (m, 2 H) 3,08 - 3,25 (m, 2 H) 3,45 (dd, *J*= 12,25, 5,68 Hz, 1 H) 3,51 - 3,70 (m, 2 H).

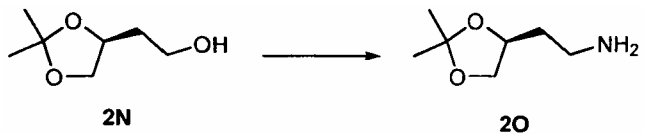
Etapa 3: se disolvió 2J (11,1 g, 81,3 mmol) en 50 ml de THF. Se le añadió hidróxido de sodio (16,3 g, 406 mmol) en 50 ml de agua y se calentó la reacción en un baño de aceite a 90ºC durante un día. A pesar de que la CCF mostraba que la reacción sólo se había completado a la mitad se extrajo el producto de la fase acuosa con acetato de etilo/THF, diclorometano, *n*-butanol. Las dos primeras extracciones contenían producto y el material de partida, que después se purificó mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano 30/70). Las últimas extracciones contenían (S)-(1,4-dioxan-2-il)metanol puro (2K, 1,98 g, rendimiento del 20,8%). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,47 (t, *J*=9,98 Hz, 1 H) 3,51 - 3,67 (m, 3 H) 3,67 - 3,87 (m, 5 H).

Etapa 4: se disolvieron 2K (1,33 g, 11,2 mmol), N-hidroxiftalimida (2,02 g, 12,4 mmol), trifenilfosfina (3,25 g, 12,4 mmol) en 30 ml de THF seco y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,51 g, 12,4 mmol) en 5 ml de THF a la mezcla anterior. Después de que la adición fue completa, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temp. ambiente durante la noche. Al día siguiente, la reacción se había completado. Se concentró a vacío para dar un aceite y luego se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/hexano 20/80 dando (R)-2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)isoindolin-1,3-diona (2L). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,56 (t, *J*=10,74 Hz, 1 H) 3,60 - 3,85 (m, 4 H) 3,92 (dd, *J*=11,75, 2,40 Hz, 1 H) 4,05 (ddd, *J*=9,98, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H).

Etapa 5: se disolvió 2L (4,30 g, 12,4 mmol) en 90 ml de metanol/diclorometano, razón 1/9. Se le añadió hidrato de hidrazina (1,67 ml, 22,4 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h tiempo en el que se realizó

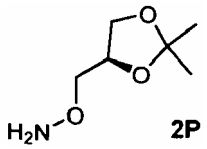
la desprotección. Se filtró el subproducto precipitado y se concentró el filtrado para dar un aceite y luego se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando cloroformo/metanol, razón 99/1 proporcionando (R)-O-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (2M, 0,915 g, rendimiento del 61,4% a lo largo de 2 etapas). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,41 (t, *J*=10,86 Hz, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 4 H) 3,71 - 3,82 (m, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 5,55 (s. a., 2 H).

F. Síntesis de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanamina (20)



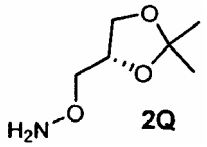
Se preparó (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanamina (2O) a partir de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (2N) usando un procedimiento de la bibliografía (Tetrahedron Lett, 2005, 46, 5475-5478).

G. Síntesis de (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (2P)



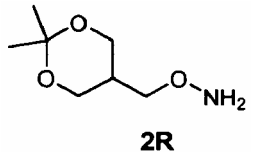
Se preparó el compuesto del título según Bailey *amina*., J. Med. Chem., 1991, 34, 51-65.

2H. Síntesis de (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (2Q)



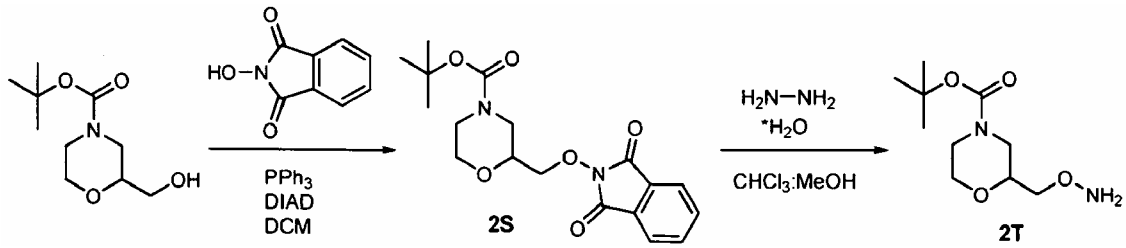
Se preparó el compuesto del título según Bailey *amina*., J. Med. Chem., 1991, 34, 51-65.

2I. Síntesis de O-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)hidroxilamina (2R)



Se preparó el compuesto del título según Harnden *et al*, J. Med. Chem., 1990, 33, 187-196.

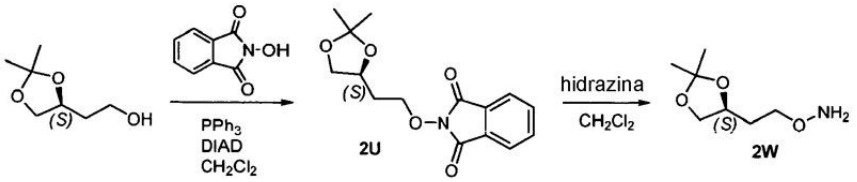
J. Síntesis de 2-(aminooximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (2T)



A una disolución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (5 g, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (5,6 g, 34,5 mmol) y trifenilfosfina (15 g, 57,5 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (11,1 ml, 57,5 mmol) con un embudo de adición bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (300 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera. Se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite transparente, que se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano). Se disolvió el compuesto 2S oleoso transparente resultante en $CHCl_3$:CH_3OH (50 ml). Se le añadió hidrato de hidrazina (25 ml, 0,25 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite transparente, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH_3OH al 10%-CH_2Cl_2) proporcionando 3 g (56%, a lo largo de dos etapas) de 2-(aminooximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (2T) como un aceite transparente. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,61 - 3,79 (m, 4 H) 3,79 - 4,04 (m, 3 H). [M+H] calc. para $C_{10}H_{20}N_2O_4$, 233; hallado, 233.

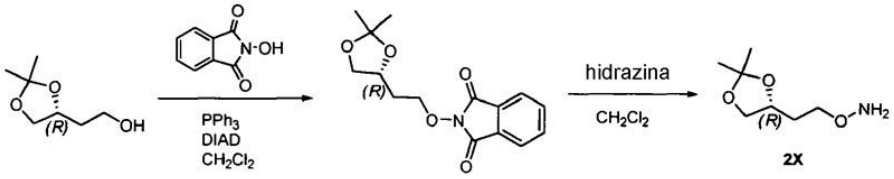
K. Síntesis de (S)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2W)



A una disolución de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (14,2 ml, 0,1 mol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (16,3 g, 0,1 mol) y trifenilfosfina (39,3 g, 0,15 mol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (29,5 ml, 0,15 mol) con un embudo de adición bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, se le añadió H_2O (300 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera. Se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano) proporcionando 2U como un aceite de color amarillo claro.

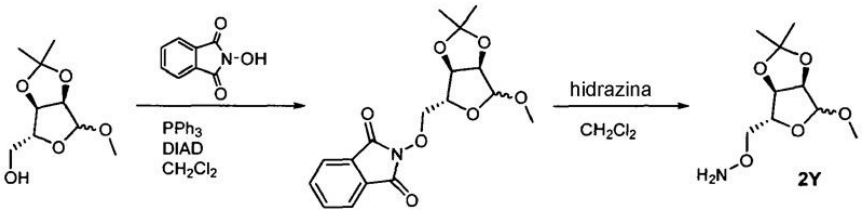
Se disolvió 2U en CH_2Cl_2 (250 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (25 ml, 0,25 mol) a través de un embudo de adición. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%-hexano) proporcionando 7,2 g (45%, a lo largo de dos etapas) de (S)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2W) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,53 - 1,71 (m, 2 H), 3,53 (q, *J*=6,48 Hz, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 4,63 - 4,81 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_7H_{16}NO_3$, 162,11; hallado 162,0.

2L. Síntesis de (R)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2X)



Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el ejemplo 2K usando (R)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (4,28 ml, 30 mmol), CH_2Cl_2 (100 ml), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (4,9 g, 30 mmol), trifenilfosfina (11,8 g, 45 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (8,8 ml, 45 mmol) e hidrato de hidrazina (6,0 ml, 60 mmol) proporcionando 2,1 g (43%, a lo largo de dos etapas) de (R)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2X) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,53 - 1,71 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 4,63 - 4,81 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_7H_{16}NO_3$, 162,11; hallado 162,0.

2M. Síntesis de O-(((3aR,4R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (2Y)

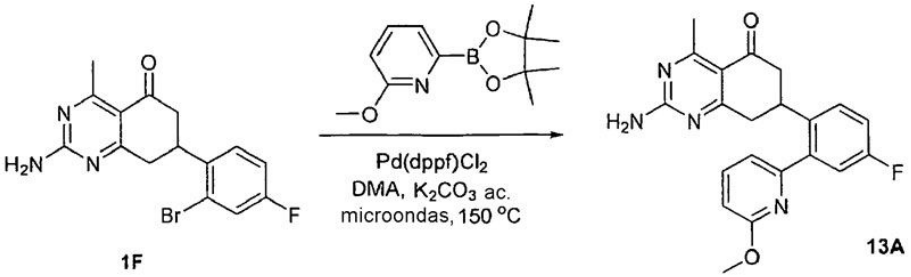


Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito para el ejemplo 2K usando ((3a*R*,4*R*,6a*R*)-6-

metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (2,04 g, 10 mmol), CH_2Cl_2 (25 ml), 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (2,0 g, 12 mmol), trifenilfosfina (4,0 g, 15 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (3,0 ml, 15 mmol) e hidrato de hidrazina (2,0 ml, 20 mmol) proporcionando 1,12 g de O-(((3a*R*,4*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (2Y) (50%, a lo largo de dos etapas) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,24 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 4,44 (t, *J*=7,20 Hz, 1 H) 4,56 (d, *J*=5,81 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H) 4,92 - 5,00 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_9H_{18}NO_5$, 220,11; hallado 220,10.

(Eliminados los ejemplos 3 a 12)

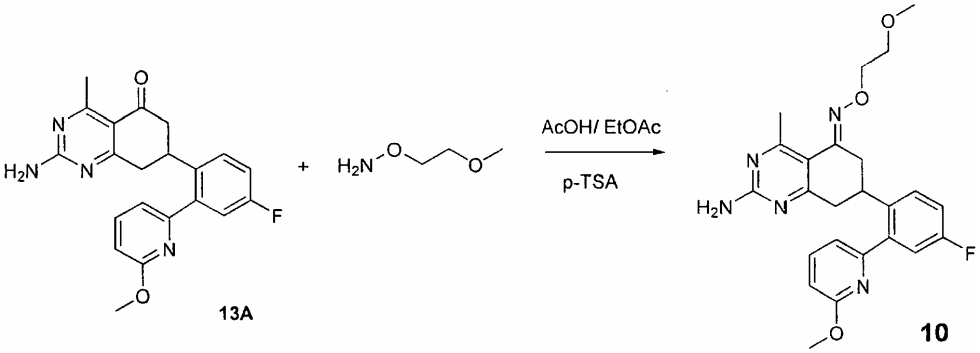
EJEMPLO 13 (referencia). Preparación de 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (13A)



A un vial de microondas de 5 ml se le añadió 2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1F (ejemplo 1), 56 mg, 0,163 mmol, 1,0 eq.), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (77 mg, 0,325 mmol, 2,0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 mg, 0,013 mmol, 0,08 eq.), K_2CO_3 acuoso 2,0 M (162 µl, 0,325 mmol, 2,0 eq.) y dimetilacetamida (2 ml). Se selló el vial y se calentó en un horno microondas a 150ºC durante 10 min. El análisis de CL/EM mostró que la reacción se completó. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se purificó mediante HPLC preparativa dando el producto 13A como un sólido blanco (33 mg, 55%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 2,62 (ddd, *J*=115,73, 3,03, 2,72 Hz, 1 H) 2,84 - 3,04 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 1 H) 3,60 - 3,73 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 6,81 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J*=9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,33 (td, *J*=8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,55 (s. a., 2 H) 7,71 (dd, *J*=8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 379,3 $(M+H)^+$.

(Eliminado el ejemplo 14)

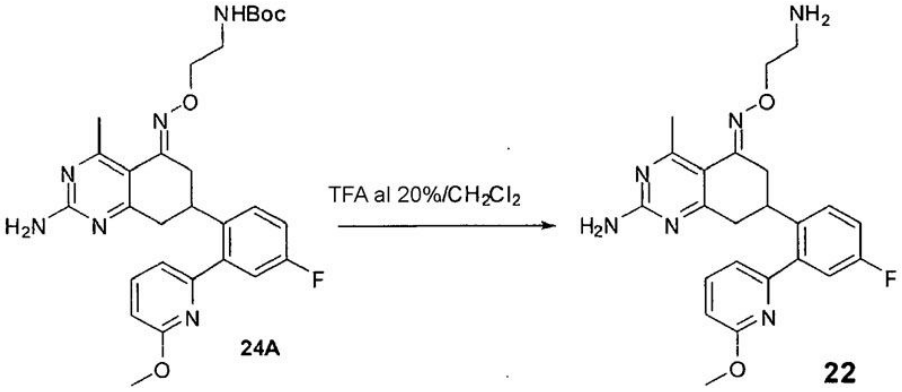
EJEMPLO 15 (referencia). Preparación de O-2-metoxietil-oxima de (E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (compuesto 10)



Se disolvieron 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (13A (ejemplo 13), 0,126 g, 0,33 mmol) y O-(2-metoxietil)hidroxilamina (0,121 g, 1,33 mmol) en 2,2 ml de acético ácido/acetato de etilo, razón 20/80 mol/mol con una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,0127 g, 0,0666 mmol). Se calentó la reacción en un baño de aceite a 80-85ºC durante la noche. Se purificó el producto mediante CL/EM preparativa (CH_3CN al 35-50% en H_2O) dando O-2-metoxietil-oxima de (E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (10) como una sal de TFA (0,067 g, rendimiento del 45%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 2,73 - 2,83 (m, 1 H) 3,17 - 3,22 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,36 (dd, *J*=13,89, 2,02 Hz, 2 H) 3,55 (t, *J*=4,67 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,17 (q, *J*=4,29 Hz, 2 H) 6,79 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J*=9,73, 2,65 Hz, 1 H) 7,32 (td, *J*=8,53, 2,65 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 452,2 $(M+H)^+$.

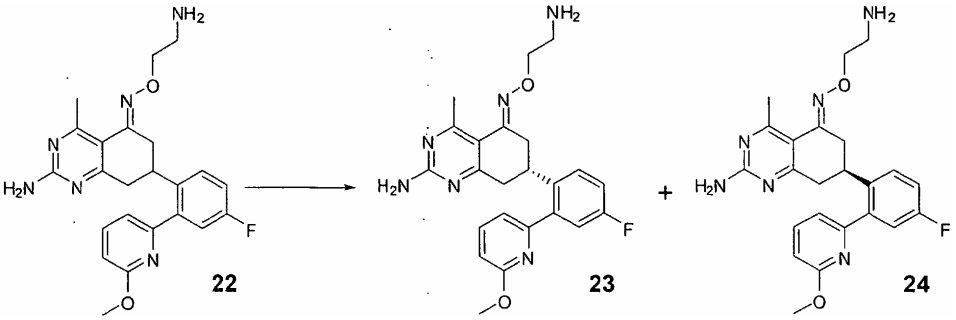
(Eliminados los ejemplos 16 a 23)

EJEMPLO 24 (referencia). Preparación de O-2-aminoetil-oxima de (E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (compuesto 22)



Se preparó el compuesto 22 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 15 excepto en que se usó *2*-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo. Se efectuó la desprotección de Boc final mediante tratamiento de 24A (0,180 g, 0,019 mmol) con TFA al 20%/CH_2Cl_2 durante 10 min. Se completó la reacción tal como se evaluó mediante CL/EM. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo mediante CL/EM preparativa (CH_3CN al 25-35% en H_2O) dando el producto 22 como una sal de TFA (0,0625 g, rendimiento del 75,3%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,62 - 2,74 (m, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 1 H) 2,99 - 3,18 (m, 3 H) 3,32 (d, *J*=12,38 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,20 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 6,80 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J*=9,73), 2,91 Hz, 1 H) 7,33 (td, *J*=8,53, 2,91 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7:74 - 7,86 (m, 1 H). ESI-EM: m/z 437,4 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 25 (referencia). Separación quiral de enantiómeros R y S de O-2-aminoetil-oxima de (E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (compuesto 23 y compuesto 24)



Se separó la mezcla racémica del compuesto 22 en sus enantiómeros R y S, el compuesto 23 y el compuesto 24, mediante CFS en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm
- Fase móvil:

€A: CO_2 (1)

€B: MeOH + NH_4OAc 10 mM

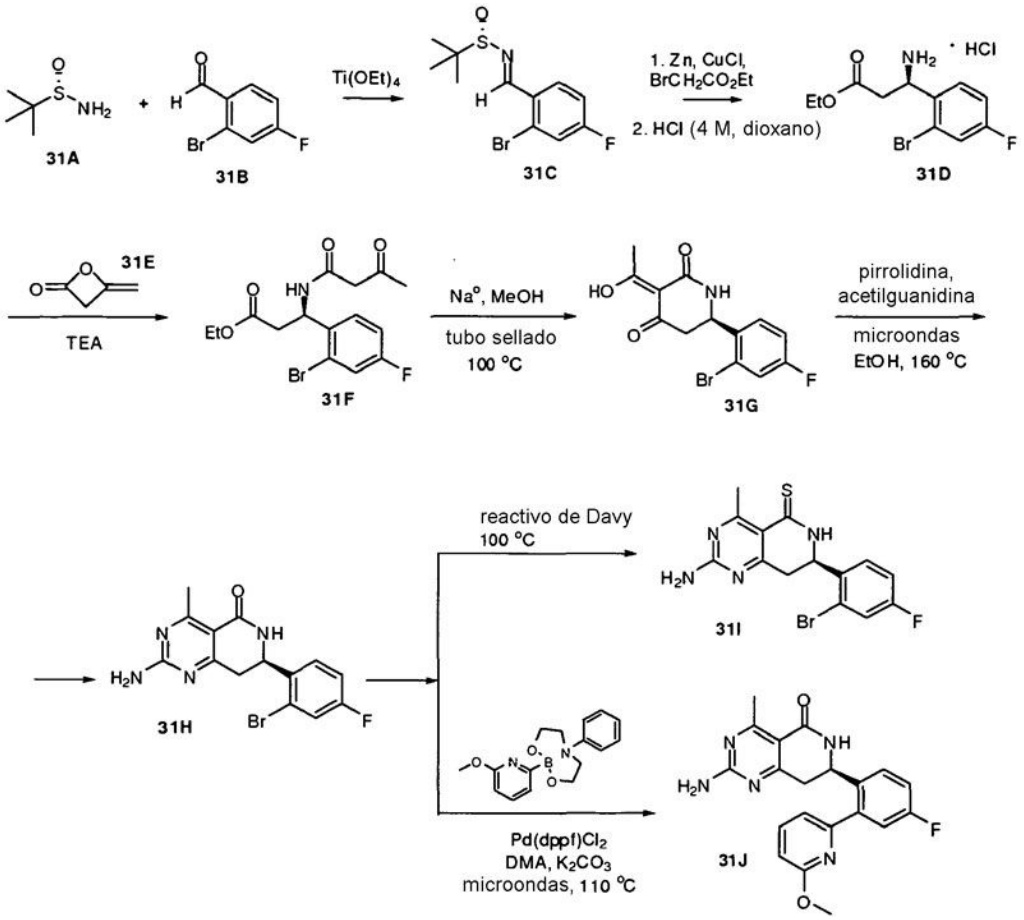
- Condición de gradiente: B al 30%
- Tiempo de ejecución: 8 min
- Velocidad de flujo: 20 ml/min
- Volumen de inyección: 75 μl

El rendimiento total para los dos enantiómeros fue del 23%. El rendimiento para O-2-aminoetil-oxima de (R,E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinanolin-5(6H)-ona (23) fue del 9,2%. El rendimiento para O-2-aminoetil-oxima de (S,E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

dihidroquinazolin-5(6H)-ona (24) fue del 13,9%.

(Eliminados los ejemplos 26 a 30)

EJEMPLO 31. Preparación de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tiona (31I) y (R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (31J)



A. Síntesis de 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-metil-(E)-ilidenamida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (31C)

Se cargaron (S)-terc-butanosulfinimida (31A, 9,9 g, 81,6 mmol), 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído (31B, 15,5 g, 76 mmol) y tetraetóxido de titanio (34 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía THF (seco, 50 ml). Se permitió que agitase la reacción a temperatura ambiente durante 2 h que se consideró completa mediante CL/EM. Se le añadió EtOAc (200 ml), salmuera (150 ml) y Celite y se agitó durante 1 h. Se filtró la mezcla heterogénea a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó (Na_2SO_4), luego se concentró a vacío proporcionando el producto 31C como un aceite viscoso (23,3 g, rendimiento del 99%). Se usó 31C en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. Síntesis de éster etílico del ácido (R)-3-amino-3-(2-bromo-4-fluoro fenil)-propiónico (31D).

Se cargó un matraz de 3 bocas de 500 ml dotado de un agitador superior, un embudo de adición de 150 ml y un condensador de reflujo, con THF (seco, 150 ml), Zn (74,5 g, 1,14 mol, tamaño de partícula de 10 µm) y CuCl (11,3 g, 114 mmol) bajo atmósfera de N_2. Se puso a reflujo la mezcla heterogénea durante 1 h mientras se agitaba vigorosamente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le añadió bromoacetato de etilo (12,61 ml, 114 mmol) y se mantuvo la reacción a 50ºC durante 1 h luego se enfrió hasta 0ºC. Se añadió 31C (23,3 g, 76 mmol) en THF (seco, 80 ml) mediante el embudo de adición a lo largo de 10 min. Se mantuvo la reacción a 0ºC durante 4 h luego se calentó hasta temp. ambiente y se agitó durante 12 h. Se filtró la mezcla heterogénea a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con ácido cítrico (1 M), $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío dando 24,3 g de un sólido de color amarillo claro. Luego se llevó el sólido a dietil éter (200 ml), EtOH (5 ml) y HCl (38 ml, 4 M en dioxano). Después de 30 min, precipitó el producto 31D y se filtró, se lavó el sólido con dietil éter en exceso, se secó a alto vacío proporcionando la sal de HCl del β-aminoéster con buen rendimiento (15,6 g, 47,7 mmol, 63%). Las aguas madre contenían 1,9 g adicionales (6,5 mmol, 8,5%) de base libre

después de neutralización y cromatografía en columna (MeOH al 1-5% en DCM). ESI-EM: m/z 290,01 (MH^+).

C. Síntesis de éster etílico del ácido (R)-3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(3-oxo-butirilamino)-propiónico (31F)

A un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con 31D (13,3 g, 41 mmol) en 200 ml de DCM y TEA (22,8 ml, 3 equiv.) se le añadió diceteno (31E, 8,81 ml, al 50% en DCM). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se completó (2 h, determinado mediante CL/EM). Se lavó la mezcla de reacción con $NaHSO_4$ 1 N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando el compuesto 31F como un sólido amarillo (15,3 g, 99%). ESI-EM: m/z 374,0 (MH^+).

D. Síntesis de (R,E)-6-(2-bromo-4 fluorofenil)-3-(1-hidroxietiliden)piperidin-2,4-diona (31G)

A un matraz que contenía 30 ml de MeOH seco se le añadió metal sodio (1,00 g, 43,5 mmol, 3,4 eq.). Se agitó vigorosamente la mezcla hasta que se disolvió el sodio. A un recipiente de presión que contenía 31F (4,81 g, 12,9 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50 ml) se le añadió la disolución de NaOMe recién preparada. Se selló el recipiente de presión y se calentó a 100ºC durante la noche. El análisis de CL/EM mostró el producto como la señal principal. Se concentró la mezcla de reacción y luego se diluyó con cloruro de metileno (500 ml) y NH_4Cl acuoso 1 N (100 ml). Se lavó adicionalmente la fase orgánica con NH_4Cl acuoso 1 N (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con cloruro de metileno (2 x 75 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron dando un sólido de color amarillo oscuro 31G que se consideró lo suficientemente puro como para llevarlo a la siguiente reacción sin purificación adicional (2,05 g, 49%). ESI-EM: m/z 328,2 $(M+H)^+$

E. Síntesis de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (31H)

A un vial de microondas cargado con acetilguanidina (800 mg, 7,9 mmol) se le añadió pirrolidina (3,25 ml, 39 mmol), 5 ml de EtOH y 31G (1,3 g, 3,9 mmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas a 160ºC durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHSO_4$ 1 M (40 ml 2 veces), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a vacío. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna (gradiente de MeOH al 2-5% en DCM) dando el producto 31H como un sólido cristalino de color amarillo claro (989 mg, 72%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J*=16,29, 5,94 Hz, 1 H) 3,22 (dd, *J*=16,42, 6,06 Hz, 1 H) 4,84 - 5,06 (m, 1 H) 7,11 (s. a., 2 H) 7,19 - 7,40 (m, 2 H) 7,61 (dd, *J*=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=3,28 Hz, 4 H). ESI-EM: m/z 351,0 (MH^+).

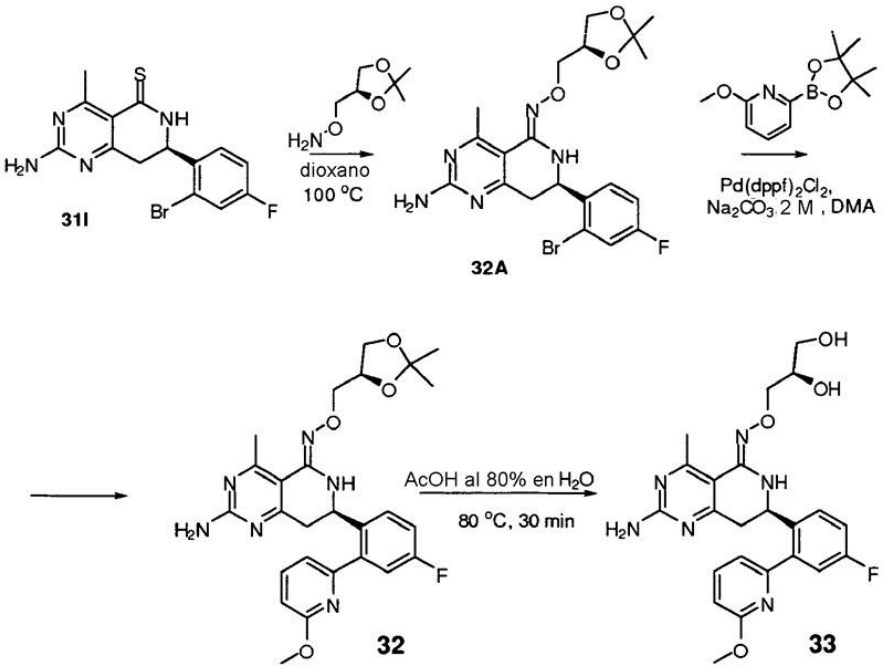
F. Síntesis de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tiona (31I)

A un vial de 4 ml cargado con 31H y 2 ml de DME se le añadió reactivo de Davy (250 mg, 0,71 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100ºC durante 20 min. Se cargó directamente la mezcla en bruto en una columna de 12 g de sílice y se eluyó (MeOH al 2-4% en DCM) dando la tiolactama 31I con un rendimiento moderado (134 mg, 52%). ESI-EM: m/z 367,0 (MH^+).

G. Síntesis de (R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (31J)

A un vial de microondas de 5 ml se le añadió 31H (700 mg, 1,99 mmol, 1,0 eq.), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,43 g, 4,78 mmol, 2,4 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,0997 mmol, 0,05 eq.), K_2CO_3 (826 mg, 5,98 mmol, 3,0 eq.) y dimetilacetamida (10 ml). Se selló el vial y se calentó en un horno microondas a 110ºC durante 30 min. El análisis de CL/EM mostró que la reacción era completa. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa dando el producto 31J como un sólido blanco (618 mg, rendimiento del 81,7%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 2,80 - 2,95 (m, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 5,15 (s. a., 1 H) 6,86 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,55 (dd, *J*=8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 2 H). ESI-EM: m/z 380,2 $(M+H)^+$.

<u>EJEMPLO 32.</u> Preparación de O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 32) y O-(R)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 33)

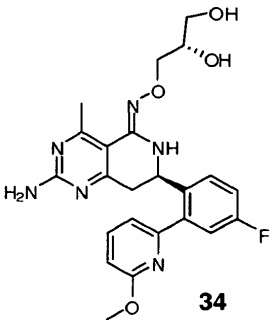


Se calentó hasta 100ºC un vial de 4 ml cargado con (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tiona (31I (ejemplo 31), 107 mg, 0,28 mmol), (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (247 mg, 1,68 mmol) y dioxano (2 ml) durante 12 h. Se purificó la mezcla en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa (H_2O al 10-70%-AcCN, el 0,035% de TFA) proporcionando el producto O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (32A) con un rendimiento moderado (40 mg, rendimiento del 30%). ESI-EM: m/z 480,1 $(M+H)^+$.

Se calentó hasta 130ºC un vial que contenía 32A (40 mg, 0,083 mmol), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (58 mg, 0,25 mmol), Na_2CO_3 (0,5 ml, 1,0 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (3,4 mg, 0,004 mmol) y DMA (0,5 ml) durante 20 min en el horno microondas. Se diluyó la mezcla en bruto resultante con EtOAc y se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío proporcionando O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirintidin-5(6H)-ona (32) después de HPLC preparativa de fase inversa (16 mg, rendimiento del 39%, H_2O al 10-70%-AcCN, el 0,035% de TFA). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,15 (dd, *J*=17,05, 10,48 Hz, 1 H) 3,46 (dd, *J*=17,18, 3,79 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 1 H) 4,90 (dd, *J*=10,36, 3,54 Hz, 1 H) 4,30-5,10 (a, 2H) 5,80 (a, 1H) 6,76 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 7,60 (dd, *J*=8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 509,4 $(M+H)^+$.

Se llevó el compuesto 32 a AcOH-H_2O (1 ml, 5:1) y se calentó hasta 80ºC durante 30 min; se eliminó el AcOH en exceso a vacío. Luego se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionando O-(R)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (33, 12 mg, H_2O al 20-75%-AcCN, $(NH_4)_2CO_2$ 10 mM). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,48 (s, 3H) 2,81 (dd, *J*=16,17, 7,83 Hz, 1 H) 3,04 (dd, *J*=16,17, 4,80 Hz, 1 H) 3,28-3,41 (m, 2H) 3,66-3,76 (m, 1 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,9 (s, 3 H) 3,89 - 3,97 (m, 1 H) 4,51 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H) 4,94 - 5,05 (m, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,79 (s, 2 H) 6,85 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J*=8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 469,2 $(M+H)^+$.

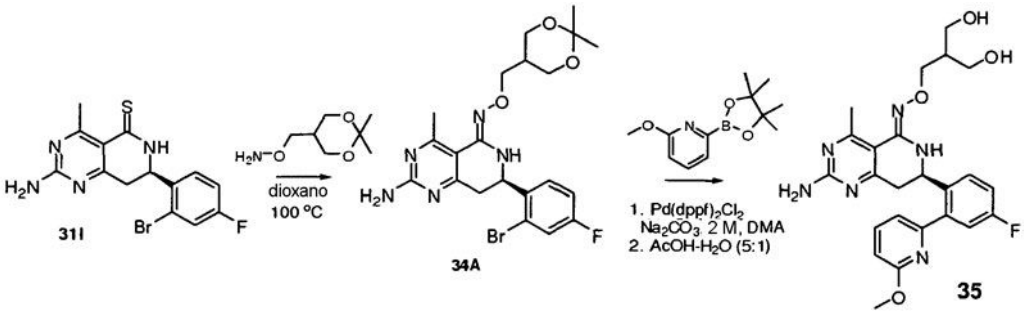
EJEMPLO 33. Preparación de O-(S)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 34)



34

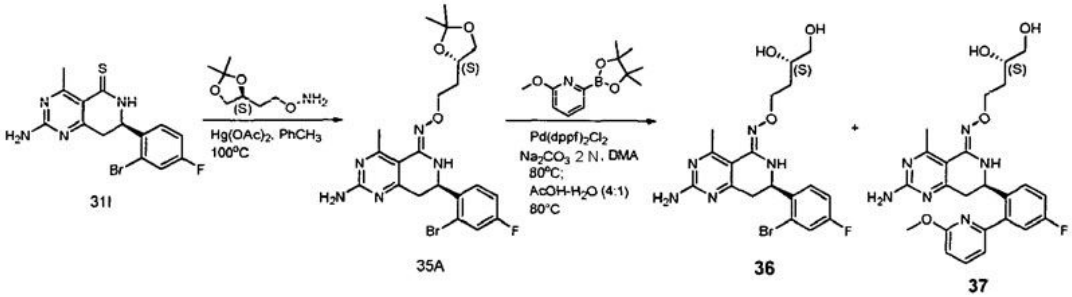
Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del ejemplo 32 excepto en que se usó (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 2,97 - 3,14 (m, 1 H) 3,16 - 3,28 (m, 1 H) 3,55 - 3,68 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 - 4,20 (m, 3 H) 4,90 (dd, *J*=10,23, 3,92 Hz, 1 H) 5,26 (s. a., 2 H) 5,83 (s, 1 H) 6,74 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 2 H) 7,52 - 7,76 (m, 2 H). ESI-EM: m/z 469,2 ($M+H^+$).

EJEMPLO 34. Síntesis de O-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 35)



Se preparó el compuesto del título 35 mediante un procedimiento análogo al dado a conocer en el ejemplo 32 excepto en que se usó O-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)hidroxilamina. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (5 mg, H_2O al 20-75%-AcCN, $(NH_4)_2CO_2$ 10 mM) proporcionando O-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (33, 5 mg, rendimiento del 2,9%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,05 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,81 (dd, *J*=16,17, 7,33 Hz, 1 H) 3,03 (dd, *J*=16,04, 4,93 Hz, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 3,93 (dd, *J*=6,32, 2,53 Hz, 2 H) 4,29 - 4,39 (m, 2 H) 5,00 - 5,10 (m, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 6,85 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,49 (dd, *J*=8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 483,3 ($M+H^+$).

EJEMPLO 35. Síntesis de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 36) y O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37)



Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (31I, 100 mg, 0,3 mmol), (S)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (194 mg, 1,2 mmol), $Hg(OAc)_2$ (192 mg, 0,6 mmol) y tolueno anhidro (2 ml) durante 1 h. CL/EM muestra que se completó la reacción. Se enfrió la mezcla, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo oleoso resultante mediante CL/EM preparativa proporcionando O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (35A, 87 mg,

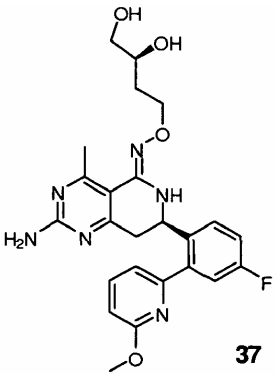
65%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,35 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 2,01 (qd, *J*=6,32, 3,03 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,95 (dd, *J*=16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,18 (dd, *J*=17,18, 5,05 Hz, 1 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 4,09 (dd, *J*=7,96, 5,94 Hz, 1 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 4,98 (ddd, *J*=8,78, 4,61, 1,52 Hz, 1 H) 7,07 (td, *J*=8,21, 2,53 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=8,08, 2,53 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=12,00, 6,95 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{21}H_{26}BrFN_5O_3$, 494,11; hallado 494,00.

Se desgasificó con N_2 una mezcla de los compuestos anteriores (83,0 mg, 0,17 mmol), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (80,0 mg, 0,34 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (14 mg, 0,017 mmol), Na_2CO_3 2 N (0,42 ml, 0,85 mmol) en DMA (2 ml) y se calentó a 80ºC durante 2,5 h. CL/EM muestra una mezcla 1:1 de material de partida y producto. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH-CH_2Cl_2 1:1. Se concentró el filtrado y se disolvió el residuo en una mezcla 4:1 de AcOH-H_2O y se calentó a 80ºC durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (modo básico) proporcionando los compuestos 36 y 37.

Compuesto 36: O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (36, 8,0 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) d 1,68 - 1,80 (dddd, *J* = 14,31, 8,75, 5,65, 5,65 Hz, 1 H), 2,02 (dddd, *J* = 14,24, 7,74, 6,44, 3,92 Hz, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,93, 6,57 Hz, 1 H), 3,37 (dd, *J* = 16,80, 5,43 Hz, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 2 H), 5,14 (t, *J* = 5,94 Hz, 1 H), 7,15 (td, *J* = 8,40, 2,65 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,34, 2,78 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{18}H_{22}BrFN_5O_3$, 454,29; hallado 454,20).

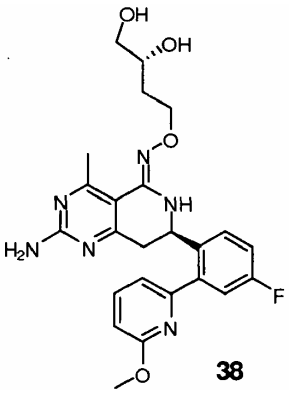
Compuesto 37: O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (37, 8,0 mg). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,53 - 1,58 (m, 1 H) 1,69 - 1,73 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 2,93- 2,98 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 3,35 - 3,38 (m, 1 H) 3,54-3,60 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 - 4,00 (m, 2 H) 4,69 (ddd, *J*=10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,84 (dd, *J*=7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,94 -7,00 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H). EM (ES)[M+H] calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,50; hallado 483,30.

EJEMPLO 36. Síntesis de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37)



Se sintetizó el compuesto 37 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 39 excepto en que se usó (S)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,43 - 1,55 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,44 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,89 - 4,01 (m, 2 H) 4,68 (ddd, *J*=10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,53 (dd, *J*=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,90 (dt, *J*=9,28, 2,68 Hz, 1 H) 6,96 (td, *J*=8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H). EM (ES)[M+H]+ calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,21; hallado 483,00.

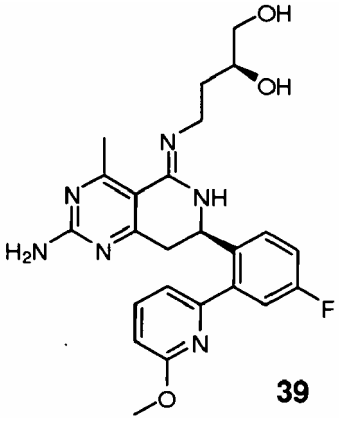
EJEMPLO 37. O-(R)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 38)



38

Se sintetizó el compuesto 38 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 39 excepto en que se usó (R)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,74 - 1,93 (m, 1 H) 2,13 - 2,16 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 3,32 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 3,50 (ddd, *J*=11,18, 7,01, 4,55 Hz, 1 H) 3,65 (ddd, *J*=10,74, 6,95, 3,54 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 4,88 (dd, *J*=10,61, 4,04 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H, OH) 5,72 (s, 1 H, NH) 6,74 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,21; hallado 483,30.

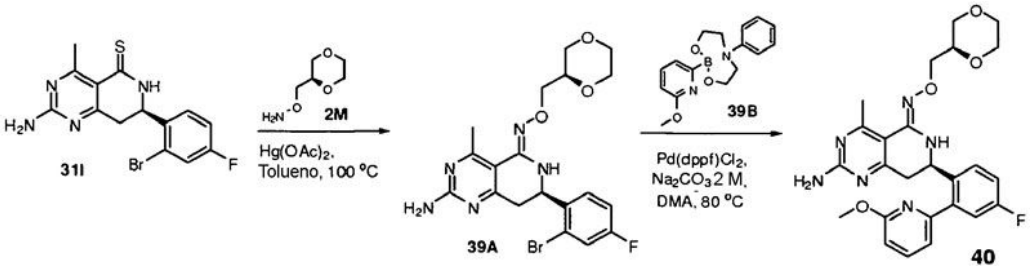
EJEMPLO 38. (S)$_4$-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)amino)butano-1,2-diol (compuesto 39)



39

Se sintetizó el compuesto 39 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 39 excepto en que se usó (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanamina (2O, ejemplo 2-F). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 3,16 (dd, *J*=16,17, 3,54 Hz, 1 H) 3,25 (ddd, *J*= 14,08, 4,29, 4,11 Hz, 1 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,83 (dd, *J*=12,63, 3,03 Hz, 1 H) 5,30 (s. a., 2 H, OH) 6,70 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=9,47, 2,65 Hz, 1 H) 7,17 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,59, 5,81 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_3$, 467,21; hallado 467,30.

EJEMPLO 39. Síntesis de O-((R)-1,4-dioxan-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 40)

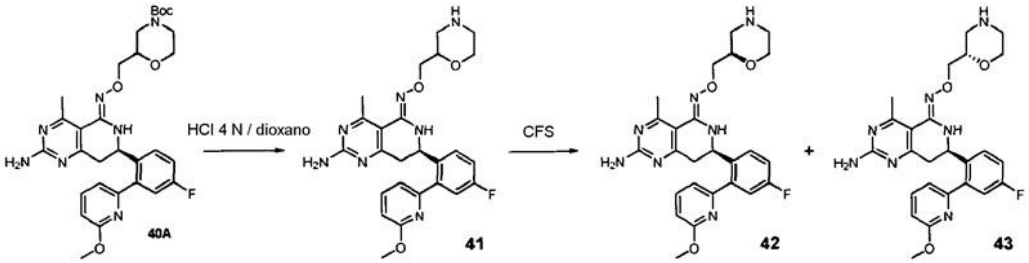


Se disolvieron tiolactama (31I (ejemplo 31), 0,087 g, 0,0272 mmol), (R)-O-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (2 M (ejemplo 2-E), 0,145 g, 1,09 mmol) y acetato de mercurio (II) (0,173 g, 0,045 mmol) en 3,5 ml de tolueno seco y se calentaron en un baño de aceite a 100ºC durante 1 h. La reacción se había completado tal como se evaluó mediante

CL/EM. Se filtró la mezcla en bruto a través de Celite, se enjuagó con metanol y luego se concentró y se purificó con CL/EM preparativa (CH_3CN al 25-55% en H_2O) proporcionando O-((R)-1,4-dioxan-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (39A, 0,0405 g, rendimiento del 36,7%). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,90 (s, 3 H) 3,04 (dd, *J*=17,05, 8,97 Hz, 2 H) 3,28 (dd, *J*=17,56, 4,17 Hz, 1 H) 3,43 (dd, *J*=11,62, 9,85 Hz, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 2 H) 3,77 - 3,88 (m, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 4,01 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 5,01 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 7,11 (td, *J*=8,21, 2,53 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=7,96, 2,65 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J*=8,84, 5,81 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 468,1 $(M+H)^+$.

Se hizo reaccionar 39A con 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (39B) según un procedimiento análogo al ejemplo 31, la etapa de 31H a 31J, proporcionando O-((R)-1,4-dioxan-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (40, rendimiento del 37,3%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 2,85 (dd, *J*=16,17, 7,07 Hz, 1 H) 3,10 (dd, *J*=16,29, 5,18 Hz, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,45 (dd, *J*=10,99, 2,65 Hz, 1 H) 3,50 - 3,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,74 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 5,10 (m, 1 H) 6,54 (s. a., 1 H) 6,85 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,45 (dd, *J*=8,46, 5,94 Hz, 1 H) 7,78 - 7,92 (m, 1 H). ESI-EM: m/z 495,3 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 40. Preparación de O-morfolin-2-ilmetil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona e isómeros (compuestos 41-43)

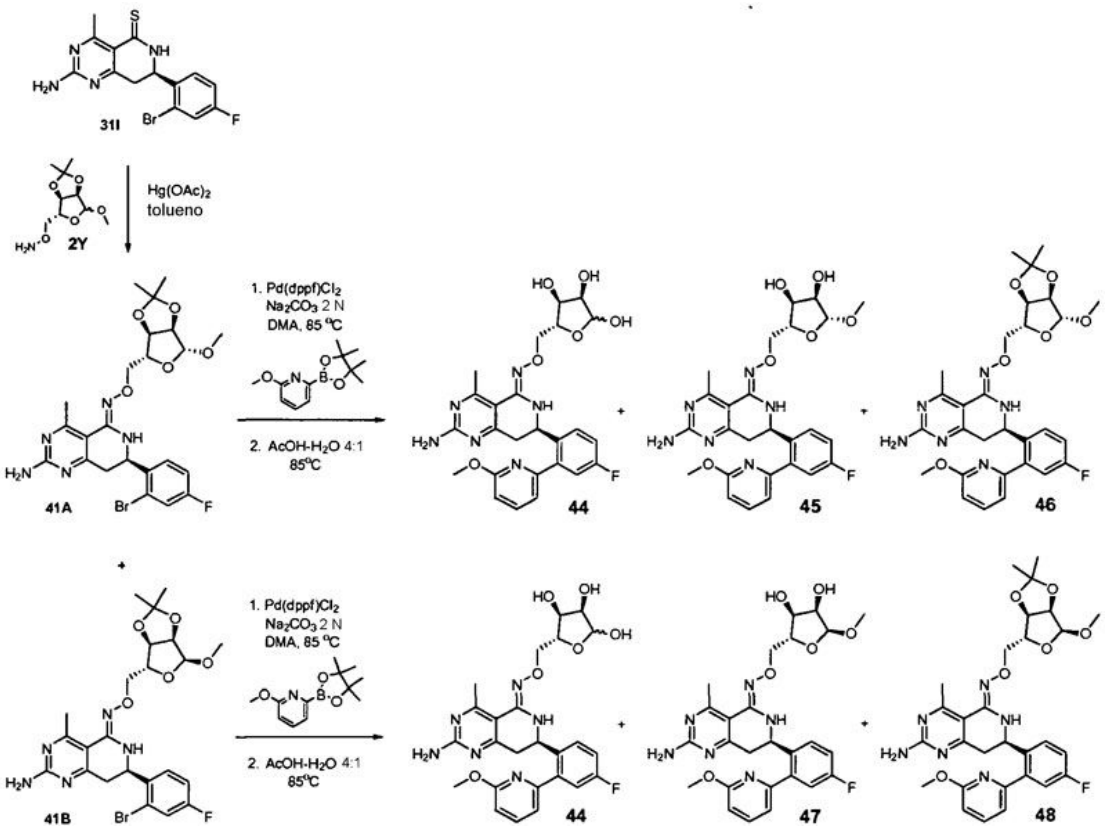


Se preparó 40A mediante un procedimiento análogo al dado a conocer en el ejemplo 39 excepto en que se usó 2-(aminooximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo. Se efectuó la desprotección de Boc final mediante tratamiento de 40A (6 mg, 0,01 mmol) con HCl 4 N en dioxano (0,7 ml). Se secó la reacción a vacío proporcionando O-morfolin-2-ilmetil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona como un aceite de color pardo (41, rendimiento cuantitativo). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,84 (s, 3 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 3,11 - 3,21 (m, 1 H) 3,34 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 - 3,77 (m, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 4,06 (s, 3H) 4,09-4,13 (m, 2H) 4,13-4,21 (m, 2H) 4,95-4,99 (m, 1 H) 7,11-7,18 (m, 1H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H).[M+H]+ calc. para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; hallado, 494. La separación mediante CFS de 41 produce los dos enantiómeros.

O-(R)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (42). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,82 (s, 3 H) 2,95 - 3,28 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,83 (td, *J*=12,57, 2,40 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,02 - 4,21 (m, 4 H) 5,07 (dd, *J*=8,84, 4,29 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J*=8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; hallado, 494.

O-(S)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (43). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,82 (s, 3 H) 2,95 - 3,28 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,83 (td, *J*=12,57, 2,40 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,02 - 4,21 (m, 4 H) 5,07 (dd, *J*=8,84, 4,29 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J*=8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; hallado, 494.

EJEMPLO 41. Síntesis de O-((2R,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (44) y su análogo (compuesto 44) y estereoisómeros (compuestos 45, 46, 47 y 48)



La reacción de 31I y O-(((3aR,4R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (2Y) según un procedimiento análogo al ejemplo 39 produjo una mezcla racémica de O-((3aR,4R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona. La separación mediante CL/EM prep. (NH_4OAc al 40-85%-H_2O-AcCN) produjo los diastereómeros 41A y 41B.

Se acoplaron los diastereómeros, 41A y 41B, cada uno por separado a 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina también según el procedimiento descrito en el ejemplo 39. La desprotección y separación mediante CL/EM prep. (NH_4OAc al 40-85%-H_2O-AcCN) de cada una de las mezclas de reacción produjo un análogo de hidroxilo y dos estereoisómeros.

O-((2R,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (44). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,67 - 2,72 (m, 1 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 3,29 (dt, *J*=11,94, 2,87 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 6,37 - 6,50 (m, 1 H) 6,75 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}FN_6O_6$, 527,20; hallado 527,20.

O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (45). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,70 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 2 H) 3,95 - 4,03 (m, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 4,69 (dd, *J*=9,98, 3,16 Hz, 1 H) 6,53 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 6,88 - 7,00 (m, 2 H) 7,39 - 7,52 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}FN_6O_6$, 541,21; hallado 541,20.

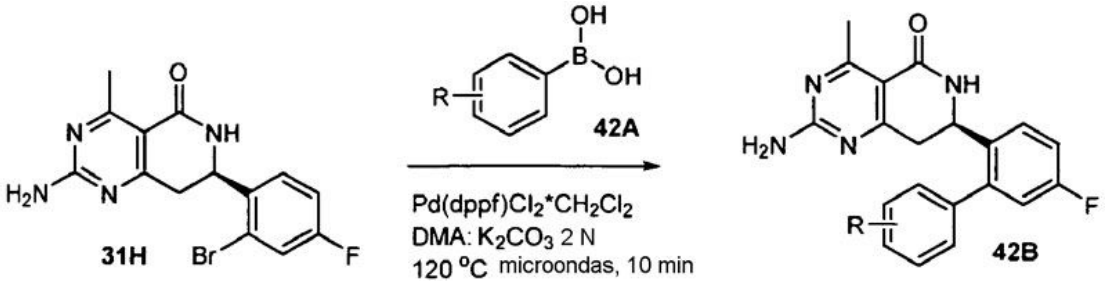
O-((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (46). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,10 (s, 3 H) 1,27 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,79 - 2,88 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 4,32 (t, *J*=6,44 Hz, 1 H) 4,37 (d, *J*=5,81 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J*=6,06 Hz, 1 H) 4,72 (dd, *J*=10,74, 3,66 Hz, 1 H) 4,75 (s, 1 H) 6,56 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{29}H_{34}FN_6O_6$, 581,24; hallado 581,30.

O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (47). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,77 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H) 3,92 -

4,00 (m, 2 H) 4,01 - 4,07 (m, 2 H) 4,63 (s, 1 H) 4,74 (dd, *J*=10,36, 4,04 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2 H) 7,52 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{3}0FN6O6$, 541,21; hallado 541,20.

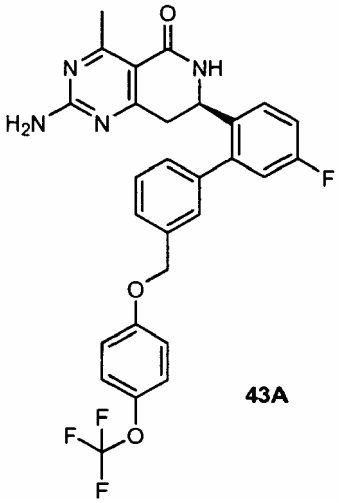
O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (48) ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,86-2,94 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,64 - 3,79 (m, 3 H) 4,26 (t, *J*=6,69 Hz, 1 H) 4,51 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H) 4,62 - 4,70 (m, 2 H) 6,50 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{29}H_{3}4FN6O6$, 581,24; hallado 581,30.

EJEMPLO 42. Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki



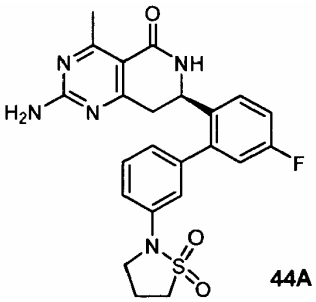
En un vial de microondas de 5 ml se cargó (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (31H (ejemplo 31), 100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.), el ácido borónico 42A (4 eq.) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (93 mg, 0,11 mmol, 0,4 eq.). Se disolvieron los compuestos en una mezcla de DMA (3 ml) y K_2CO_3 2 M (1 ml, 8 eq.) y se selló el vial. Se calentó la mezcla de reacción hasta 120ºC durante 10 min en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta T.A., se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con H_2O (3 veces) y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida dando el producto bruto. Se purificó el material bruto mediante HPLC preparativa proporcionando la sal de TFA pura del producto 42B como un sólido blanquecino.

EJEMPLO 43. Preparación de (R)-2-amino-7-(5-fluoro-3'-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (43A)



Se preparó el compuesto 43A mediante el método expuesto en el ejemplo 42 usando ácido 3-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)fenilborónico. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,79 (s, 3 H) 2,86 - 2,93 (m, 1 H) 3,08 (dd, *J*=16,80, 11,75 Hz, 1 H) 4,83 (dd, *J*=11,49, 4,42 Hz, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,91 - 6,97 (m, 3 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,45 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H). ESI-EM: m/z 539 (MH^{+}).

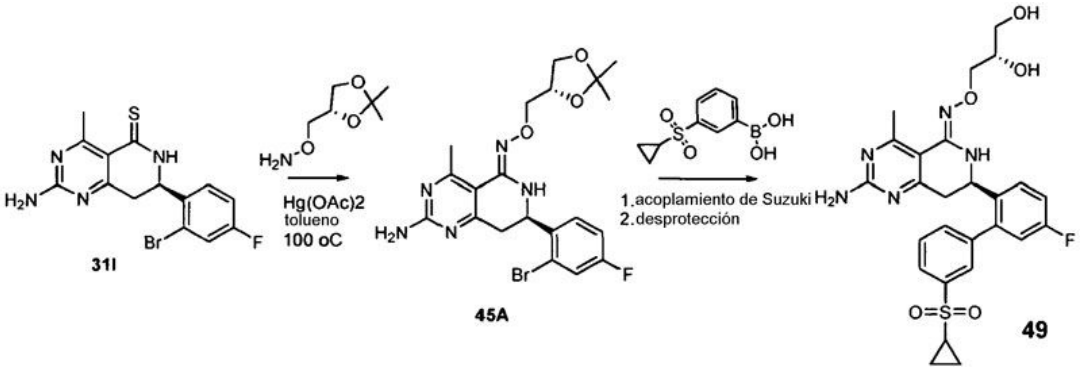
EJEMPLO 44. Preparación de (R)-2-amino-7-(5-fluoro-2'-((3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (41A)



44A

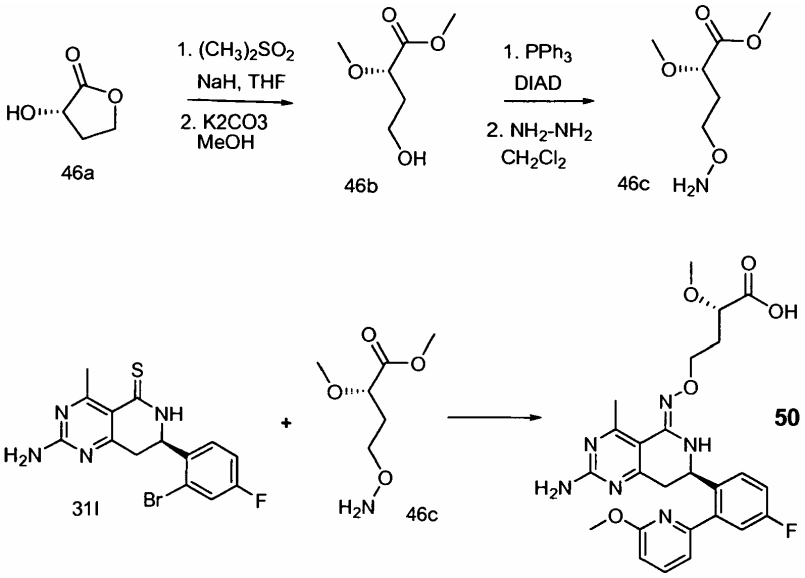
Se preparó el compuesto del título 44A mediante el método expuesto en el ejemplo 42 usando ácido 3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenilborónico. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,50 (quin., *J*=6,88 Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 3,00 (dd, *J*=17,05, 4,17 Hz, 1 H) 3,23 - 3,29 (m, 1 H) 3,43 (t, *J*=7,45 Hz, 2 H) 3,80 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H) 4,90 - 4,93 (m, 1 H) 7,06 (dd, *J*=9,22, 2,40 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 3 H) 7,45 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,84, 5,56 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 468 (MH^+).

EJEMPLO 45. O-(S)-2,3-Dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(3'-(ciclopropilsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 49)



Se sintetizó el compuesto 45A según el procedimiento del ejemplo 39 usando (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina. Luego se acopló ácido 3-(ciclopropilsulfonil)fenilborónico a 45A según la reacción de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 42 produciendo el compuesto del título 49. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,76 - 0,88 (m, 1 H) 0,99 - 1,11 (m, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,60 (dd, *J*=16,55, 3,66 Hz, 1 H) 2,81 (dd, *J*=16,42, 10,86 Hz, 1 H) 3,28 - 3,43 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 4,21 (dd, *J*=10,86, 3,28 Hz, 1 H) 6,78 (dd, *J*=9,09, 2,53 Hz, 1 H) 6,98 (td, *J*=8,27, 2,40 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,62 (s, 1 H) 7,68 (dt, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{29}FN_5O_5S$, 542,18; hallado 542,20.

EJEMPLO 46. Ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoico (compuesto 50)



A. Síntesis de (S)-4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato de metilo

A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 552 mg, 12,0 mmol) en THF (5 ml) se le añadió lentamente gota a gota una disolución de (S)-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (46a, 1,02 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) a 0ºC bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos y se le añadió sulfato de dimetilo (1,4 ml, 15,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche y la CCF muestra que se completó la reacción. Se le añadió agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró proporcionando (S)-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (46a) como un aceite amarillo, que se disolvió en MeOH. Se le añadió una cantidad catalítica de K_2CO_3 (50 mg) a 0ºC y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. La CCF muestra que se completó la reacción. Se le añadió agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró proporcionando (S)-4-hidroxi-2-metoxibutanoato de metilo (46b, 1,5 g, 99%) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,07 - 2,28 (m, 1 H) 2,36 - 2,58 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 3,85 - 4,07 (m, 1 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H).

A una disolución de (S)-4-hidroxi-2-metoxibutanoato de metilo (46b, 1,48 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25,0 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (1,63 g, 10,0 mmol) y trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,95 ml, 15,0 mmol) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano) proporcionando (S)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)-2-metoxibutanoato de metilo (46c, 1,25 g, 42%) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,23 - 2,37 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,24 (dd, *J*=9,47, 3,66 Hz, 1 H) 4,31 - 4,40 (m, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H).

A una disolución de (S)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)-2-metoxibutanoato de metilo (1,2 g, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,98 ml, 10,0 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%-hexano) proporcionando (S)-4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato de metilo (46c, 0,552 g, 84%) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,75 - 2,23 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 3,65 - 3,86 (m, 2 H) 4,96 (dt, *J*=12,57, 6,22 Hz, 1 H).

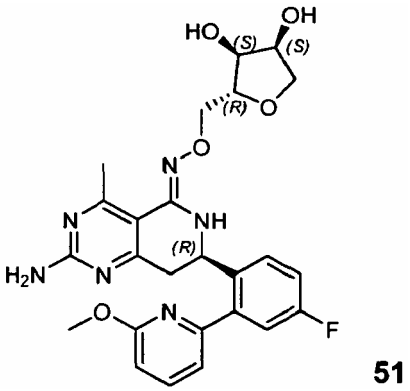
B. Preparación del compuesto 50

Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (31I, 146 mg, 0,4 mmol), (S)-4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato de metilo (46c, 260 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (257 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) durante 2 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoato de metilo (23 mg, 12%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{24}BrFN_5O_4$, 496,09; hallado 496,20.

Se desgasificó con N_2 una mezcla del compuesto resultante (23 mg, 0,05 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-

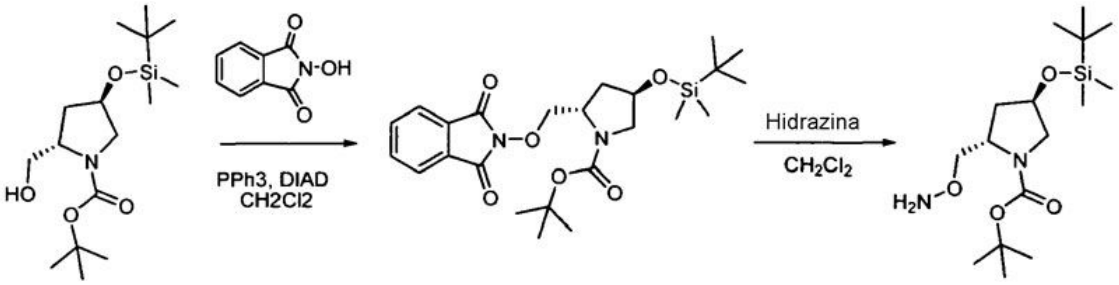
1,3,6,2-dioxazaborocano (74,5 mg, 0,25 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (4,0 mg, 0,005 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 N (0,25 ml, 0,5 mmol) y DMA (2 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Durante la reacción, el éster metílico saponificó *in situ.* Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-)-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoico (4,6 mg, 20%) como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,84 - 2,98 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 3,31 (s. a., 3 H) 3,75 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,02 - 4,16 (m, 2 H) 4,82 (ddd, *J*=10,23, 2,91, 2,78 Hz, 1 H) 6,69 (dd, *J*=8,34, 2,02 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J*=7,20, 1,89 Hz, 1 H) 7,06 (ddd, *J*=9,16, 2,46, 2,27 Hz, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,60 (dddd, *J*=15,73, 8,15, 7,96, 2,27 Hz, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}FN_6O_5$, 511,20; hallado 511,40.

EJEMPLO 47. O-((2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 51)



A una disolución de O-((2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (10,5 mg, 0,02 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió Et_3SiH (16 µl, 0,05 mmol) y $BF_3.Et_2O$ (8,0 µl, 0,05 mmol) a 0ºC bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. y se vertió sobre hielo triturado. Se extrajo la suspensión espesa resultante con CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. El tratamiento final y la purificación mediante CL/EM preparativa produjeron el compuesto del título (3,0 mg, 30%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,77 (dd, *J*=16,04, 6,95 Hz, 1 H) 3,00 (dd, *J*=16,04, 5,18 Hz, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,94 (m, 2 H) 4,38 - 4,41 (m, 1 H) 4,93 - 5,13 (m, 1 H) 6,82 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,45 (dd, *J*=8,46, 5,94 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}FN_6O_5$, 511,51; hallado 511,20.

EJEMPLO 48. (2*S*,4*R*)-2-(aminooximetil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

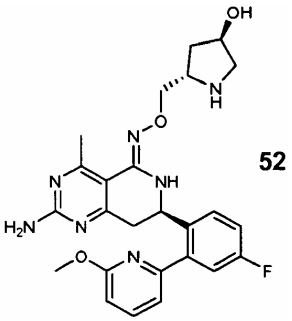


A una disolución de (2*S*,4*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 (15,0 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (978 mg, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (2,36 g, 9,0 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se le añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,78 ml, 9,0 mmol) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano) proporcionando (2*S*,4*R*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro.

Se disolvió el compuesto oleoso resultante en CH_2Cl_2 (250 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,2 ml, 12,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite

amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%-hexano) proporcionando 1,2 g (60%, a lo largo de dos etapas) de (2*S*,4*R*)-2-(aminooxinietil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,24 (s, 3 H) 0,26 (s, 3 H) 0,87 (s, 9 H) 1,26 (s, 9 H) 1,67 - 1,76 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 3,18 (dd, *J*=12,25, 4,93 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{16}H_{35}N_2O_4Si$, 347,23; hallado 347,22.

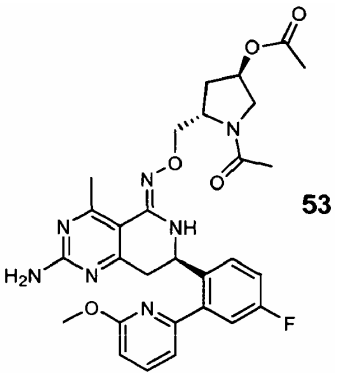
EJEMPLO 49. O-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 52)



Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (183 mg, 0,5 mmol), (2*S*,4*R*)-2-(aminooximetil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (692 mg, 2,0 mmol), $Hg(OAc)_2$ (320 mg, 1,0 mmol) y tolueno (2 ml) durante 2 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando (2*S*,4*R*)-2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-(6H)-iliden)aminooxi)metil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 50%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{30}H_{45}BrFN_6O_4Si$, 679,24; hallado 679,20.

Se desgasificó con N_2 una mezcla del compuesto resultante (200 mg, 0,3 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (447 mg, 1,5 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (25 mg, 0,03 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 N (1,5 ml, 3,0 mmol) y DMA (2 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando (2*S*,4*R*)-2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 53%) como un aceite viscoso. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{30}H_{37}FN_7O_5$, 594,28; hallado 594,30. Se disolvió el compuesto oleoso resultante en dioxano (1,0 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,1 ml, 0,375 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se secó proporcionando el compuesto 52 como una sal de HCl (56 mg, 76%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,64 (ddd, *J*= 13,64, 8,08, 5,56 Hz, 1 H) 1,88 (dd, *J*= 13,64, 7,07 Hz, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 2,90 (d, *J*= 11,62 Hz, 1 H) 3,00 - 3,09 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,40 (t, *J*=4,67 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J*=10,48, 3,92 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 6,73 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 7,57 - 7,77 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{29}FN_7O_3$, 494,22; hallado 494,20.

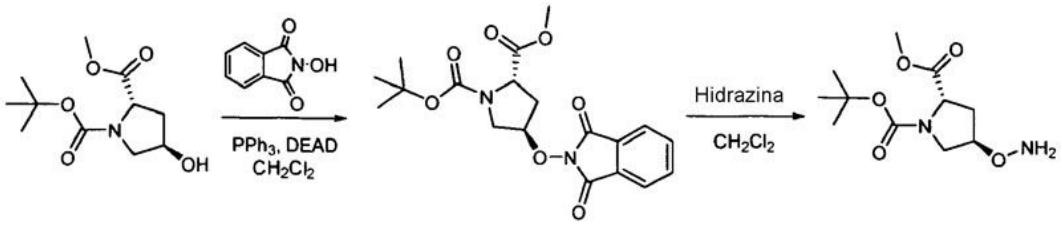
EJEMPLO 50. Acetato de (3*R*,5*S*)-1-acetil-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)pirrolidin-3-ilo (compuesto 53)



A una disolución de O-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20 mg, 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) que contenía una cantidad catalítica de DMAP se le añadió Et_3N (20,86 µl, 0,15 mmol) y cloruro de acetilo (10,0 µl, 0,1 mmol) a 0ºC

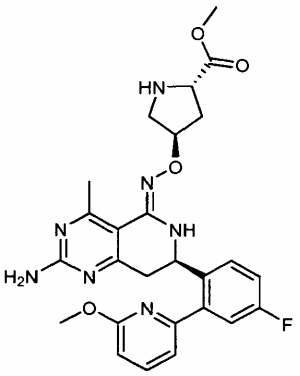
bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se extinguió con disolución sat. de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó el residuo resultante mediante CL/EM preparativa proporcionando el compuesto del título (5 mg, 25%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H), 3,66 (dd, *J*=11,37, 5,56 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3H) 4,04 (dd, *J*=11,87, 5,31 Hz, 1 H) 4,13 - 4,30 (m, 1 H) 4,32 - 4,49 (m, 1 H) 4,77 - 4,95 (m, 1H), 5,06 - 5,16 (m, 1 H) 5,20 - 5,32 (m, 1 H) 6,74 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,57 - 7,74 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{29}H_{33}FN_7O_5$, 578,60; hallado 578,30.

EJEMPLO 51. (2*S*,4*R*)-4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo



A una disolución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (4,9 g, 20,0 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (3,26 g, 20,0 mmol) y trifenilfosfina (7,86 g, 30,0 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,90 ml, 30,0 mmol) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. El tratamiento final y la purificación tal como se describen en el ejemplo 2A, etapa 1, proporcionaron (2S,4R)-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo como un aceite viscoso. Se disolvió el compuesto oleoso resultante en CH_2Cl_2 (100 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (4,0 ml, 40,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento final y la purificación tal como se describen en el ejemplo 2A, etapa 2, proporcionaron (2,8 g, 53%, a lo largo de dos etapas) de (2*S*,4*R*)-4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,13 - 2,29 (m, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 1 H) 3,48 - 3,68 (m, 2H) 3,72 (s, 3 H) 4,23 - 4,30 (m, 1 H) 4,30 - 4,49 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{11}H_{21}N_2O_5$, 261,14; hallado 261,22.

EJEMPLO 52. (2*S*,4*R*)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (compuesto 54)



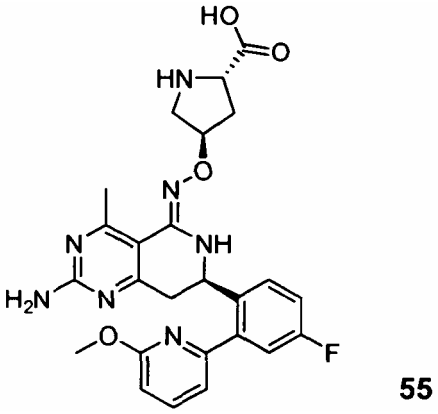
54

Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol), (2*S*,4*R*)-4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (416 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) durante 2 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando (2*S*,4*R*)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (172 mg, 570%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{31}BrFN_6O_5$, 593,14; hallado 593,10.

Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol), (2*S*,4*R*)-4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (416 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) durante 2 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando (2*S*,4*R*)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (172 mg, 570%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{31}BrFN_6O_5$, 593,14; hallado 593,10.

Se disolvió el compuesto oleoso resultante en dioxano (1,0 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió HCl 4 N en dioxano (62,0 µl, 0,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se secó proporcionando el compuesto 54 como una sal de HCl (45,0 mg, 82%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,87 (dd, *J*=16,80, 10,74 Hz, 2 H) 3,12 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H) 3,30 (dd, *J*=12,63, 3,54 Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,38 (dd, *J*=9,98, 2,65 Hz, 1 H) 4,67 (t, *J*=3,79 Hz, 1 H) 4,73 (dd, *J*=10,23, 3,66 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J*=9,22, 2,65 Hz, 1 H) 7,03 (td, *J*=8,46, 2,02 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J*=9,09, 4,80 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{29}FN7O_4$, 522,542; hallado 522,24.

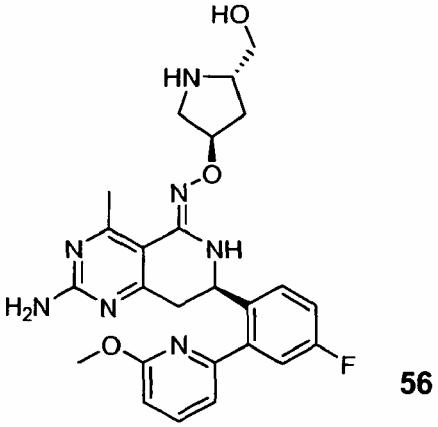
EJEMPLO 53. Ácido (2*S*,4*R*)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)pirrolidin-2-carboxílico (compuesto 55)



55

Se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 52. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,53 (dd, *J*=9,09, 3,79 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,44 (dd, *J*=8,84, 5,31 Hz, 1 H) 7,68 - 7,90 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}FN_7O_4$, 507,51; hallado 508,20.

EJEMPLO 54. O-(3*R*, 5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 56)

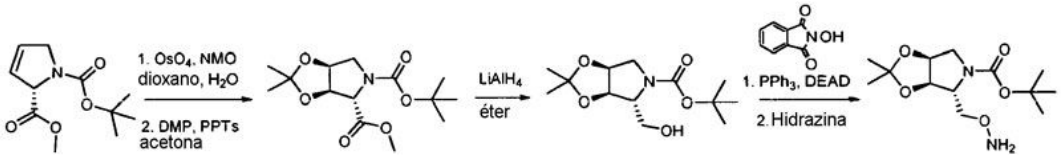


56

A una disolución de (2*S*,4*R*)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (25,0 mg, 0,04 mmol) en éter seco (1 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (0,1 ml, 0,01 mmol, disolución 1 M en éter) a 0ºC bajo atmósfera de N_2. Se agitó durante 1 h y se extinguió con disolución de NaOH 1 N (0,1 ml). Se le añadió $MgSO_4$ anhidro y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante CL/EM preparativa proporcionando el compuesto del título (6,0 mg, 32%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,67 - 1,95 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,58 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 2,71 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,13 - 3,19 (m, 1 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,43 (dd, *J*=11,12, 6,32 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 4,65 - 4,73 (m, 1 H) 6,47 (dd, *J*=8,46, 2,91 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J*=7,20, 2,65 Hz, 1 H) 6,84 (ddd, *J*=9,73, 2,78, 2,65 Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{29}FN_7O_3$, 494,53; hallado 494,20.

EJEMPLO 55. (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(aminooximetil)-2,2-dimetildihidro-3*a*H-dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-carboxilato de terc-

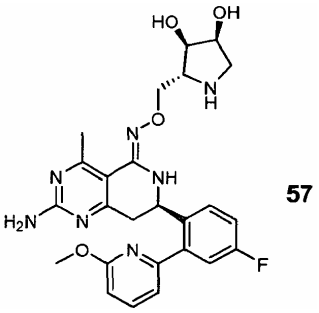
butilo



A una disolución de (S)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (1,0 g, 4,5 mmol) en dioxano-H_2O (4:1) se le añadió NMO (580 mg, 4,95 mmol) y OsO_4 (114 mg, 0,45 mmol, al 2,5% en peso en H_2O) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a t.a. Se extinguió con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se disolvió el residuo resultante en acetona (5 ml), se le añadió una cantidad catalítica de PPTS y dimetoxipropano (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en éter (5,0 ml) y se le añadió $LiAlH_4$ (3,0 ml, 3,0 mmol, disolución 1 M en éter) a 0ºC bajo atmósfera de N_2. Se agitó durante 1 h y se extinguió con disolución de NaOH 1 N (0,1 ml). Se le añadió $MgSO_4$ anhidro y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%-CH_2Cl_2) proporcionando (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetildihidro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 45%, a lo largo de 3 etapas). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,50 (dd, *J*=13,14, 6,06 Hz, 2 H) 4,54 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H) 4,59 - 4,61 (m, 1 H) 4,66 - 4,73 (m, 2 H).

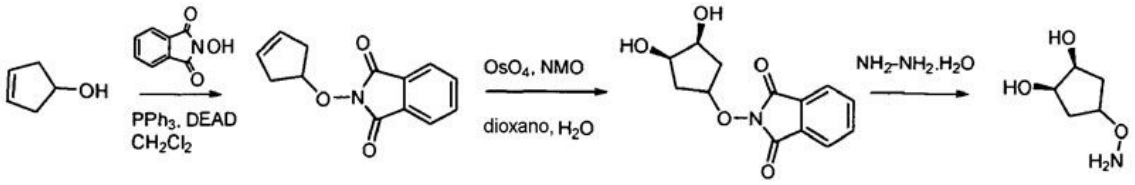
Se sometió el compuesto oleoso resultante (550 mg, 2,0 mmol) al acoplamiento de Mitsunobu seguido por desprotección de ftalimida de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 y proporcionó (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(aminooximetil)-2,2-dimetildihidro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 59%) como un aceite viscoso. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,31 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 3,26 - 3,47 (m, 1 H) 3,59 - 3,80 (m, 2 H) 4,07 - 4,38 (m, 1 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,41 - 5,71 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{13}H_{15}N_2O_5$, 289,17; hallado 289,20.

EJEMPLO 56. O-((2*R*, 3*R*, 4*S*)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 57)



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para el ejemplo # usando (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol) y (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(aminooximetil)-2,2-dimetildihidro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 1,2 mmol). El acoplamiento de Suzuki seguido por desprotección proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 (s a, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 4,37 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H) 4,60 (s a, 1 H) 4,81 (dd, *J*=9,47, 3,41 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 7,01 - 7,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,61 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{29}FN_7O_4$, 510,53; hallado 510,40.

EJEMPLO 57. (1*R*,2*S*)-4-(aminooxi)ciclopentano-1,2-diol



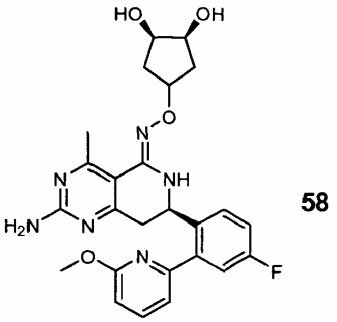
A una disolución de ciclopent-3-enol (840 mg, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25,0 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-

diona (1,96 g, 12,0 mmol) y trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,95 ml, 15,0 mmol) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, se le añadió H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano) proporcionando 2-(ciclopent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (740 mg, 32%) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,57 - 2,87 (m, 4 H) 5,12 (t, *J*=6,19 Hz, 1 H) 5,75 (s, 2 H) 7,74 (dd, *J*=5,68, 3,16 Hz, 2 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{13}H_{12}NO_3$, 230,07; hallado 230,20.

A una disolución de 2-(ciclopent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (736 mg, 3,2 mmol) en dioxano -H_2O (5,0 ml, 4:1) se le añadió NMO (421 mg, 3,60 mmol) y OsO_4 (1,0 ml mg, 0,32 mmol, al 2,5% en peso en H_2O) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a t.a. Se extinguió con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 80%-hexano) proporcionando 2-((3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentiloxi)isoindolin-1,3-diona (650 mg, 77%) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 2 H) 2,14 - 2,35 (m, 2 H) 4,22 - 4,88 (m, 2H) 4,75 - 5,11 (m, 1H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{13}H_{14}NO_5$, 264,08; hallado 264,20.

Se disolvió el compuesto oleoso resultante (650 mg, 2,47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (0,3 ml, 6,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando (248 mg, 71%) de (1*R*,2*S*)-4-(aminooxi)ciclopentano-1,2-diol como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,67 - 1,87 (m, 4 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,00 - 4,21 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_6H_{12}NO_3$, 134,07; hallado 134,21.

EJEMPLO 58. O-(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentil-oxima de (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 58)

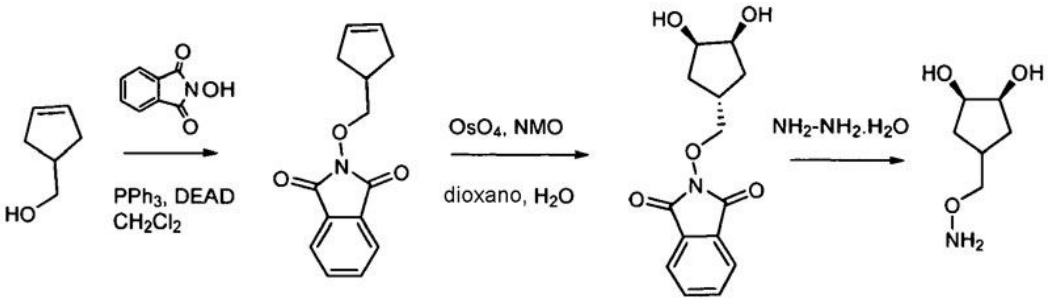


58

Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (146 mg, 0,4 mmol), (1*R*,2*S*)-4-(aminooxi)ciclopentano-1,2-diol (212 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) durante 2 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando O-(3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (78 mg, 43%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{19}H_{22}BrFN_5O_3$, 466,08; hallado 467,30.

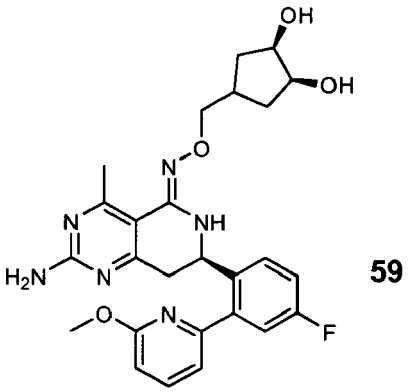
Se desgasificó con N_2 una mezcla del compuesto resultante (75 mg, 0,16 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (238 mg, 0,8 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (13 mg, 0,016 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 N (0,4 ml, 0,8 mmol) y DMA (2 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó proporcionando O-(3*R*,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (8,4 mg, 12%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,75 - 2,03 (m, 4 H) 2,51 (s, 3 H) 2,71 - 2,89 (m, 1H) 2,95 - 3,10 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,36 (d, *J*=3,28 Hz, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 1 H) 4,94 (m, 1 H) 6,85 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H) 7,84 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}FN_6O_4$, 495,52; hallado 495,40.

EJEMPLO 59. (1*R*,2*S*)-4-(aminooximetil)ciclopentano-1,2-diol



Se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 57. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 1,69 - 1,84 (m, 1 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J*=7,33, 1,52 Hz, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_6H_{14}NO_3$, 148,09; hallado 148,07.

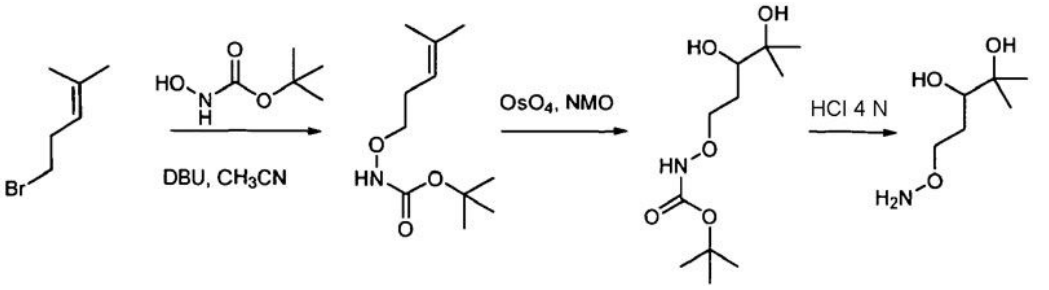
EJEMPLO 60. O-((3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentil)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 59)



Se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 58. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,54 - 1,69 (m, 2 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 1 H), 3,11 (dd, *J* = 16,29, 4,42 Hz, 1 H), 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,94 - 4,05 (m, 2 H), 5,00 (dd, *J* = 8,46, 4,42 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,59 (dd, *J* = 8,08, 5,81 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN_6O_4$, 509,22; hallado, 509,20.

EJEMPLO 61. 5-(aminooxi)-2-metilpentano-2,3-diol

Ruta A



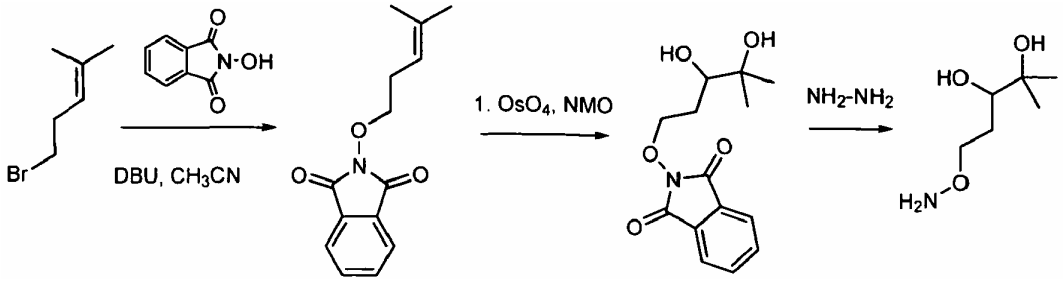
A una disolución de 5-bromo-2-metilpent-2-eno (1,33 ml, 10,0 mmol) en CH_3CN (25 ml) se le añadió hidroxicarbamato de terc-butilo (2,0 g, 15,0 mmol) y DBU (4,5 ml, 30 mmol) a 0ºC y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Se extinguió con disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con salmuera. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano) proporcionando 4-metilpent-3-eniloxicarbamato de terc-butilo (750 mg, 70%) como un aceite viscoso. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,54 (s., 3 H) 1,61 (s., 3 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 2 H) 5,02 - 5,10 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{11}H_{22}NO_3$, 216,15; hallado 216,10.

Se disolvió el compuesto oleoso resultante (750 mg, 3,5 mmol) en dioxano-H_2O 4:1, se le añadió NMO (409 mg, 3,85 mmol) y OsO_4 (0,2 ml, 0,35 mmol, al 2,5% en peso en H_2O). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a t.a.

El tratamiento final similar al procedimiento descrito en el ejemplo 58 proporcionó 3,4-dihidroxi-4-metilpentiloxicarbamato de terc-butilo (510 mg, 58%) como un aceite viscoso. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,14 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,88 (m, 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 1 H) 3,92 - 4,15 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{11}H_{24}NO_5$, 250,15; hallado 250,20.

Se disolvió el compuesto oleoso resultante (498 mg, 2,0 mmol) en dioxano (2,0 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió HCl 4 N en dioxano (1,25 ml, 5,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se secó proporcionando la sal de HCl del compuesto del título (260 mg, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,16 (s, 3 H) 1,19 (s, 3 H) 1,63 - 1,71 (m, 1 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 3,45 (d, *J*=12,88 Hz, 1 H) 4,14 - 4,33 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_6H_{16}NO_3$, 150,11; hallado 150,10.

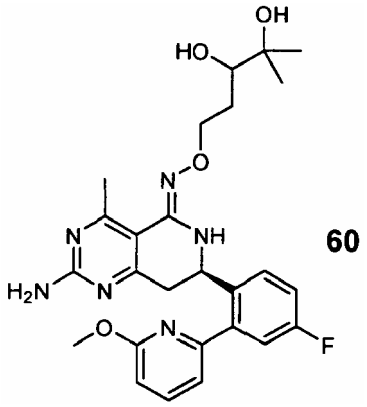
Ruta B



A una mezcla de 5-bromo-2-metilpent-2-eno (0,66 ml, 5,0 mmol) en CH_3CN (15 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (3,33 g, 6,0 mmol) y DBU (4,5 ml, 30 mmol) y se calentó a 100ºC durante 4 h. El tratamiento final de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 58 proporcionó 2-(4-metilpent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (1,14 g, 90%) como un aceite viscoso.

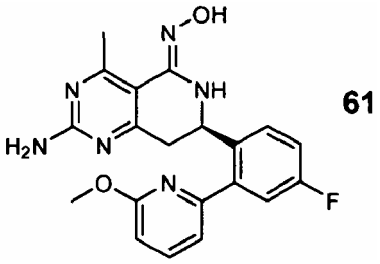
Se sometió el compuesto resultante a dihidroxilación seguido por desprotección de ftalimida de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente (ejemplo 57) y proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 62. O-3,4-dihidroxi-4-metilpentil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 60)



Se preparó el compuesto del título de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 58. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,99 (d, *J*=5,31 Hz, 3 H) 1,04 (d, *J*=5,31 Hz, 3 H) 1,34 - 1,51 (m, 1 H) 1,92 - 2,07 (m, 1 H) 2,53 (d, *J*=1,77 Hz, 3 H) 2,73 - 2,89 (m, 1 H) 3,03 (dd, *J*=16,17, 5,05 Hz, 1 H) 3,16 - 3,30 (m, 1 H) 3,86 (d, *J*=3,03 Hz, 3 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 4,93 - 5,13 (m, 1 H) 6,86 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,41 - 7,56 (m, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calc. para $C_{26}H_{32}FN_6O_4$, 511,56; hallado 511,40.

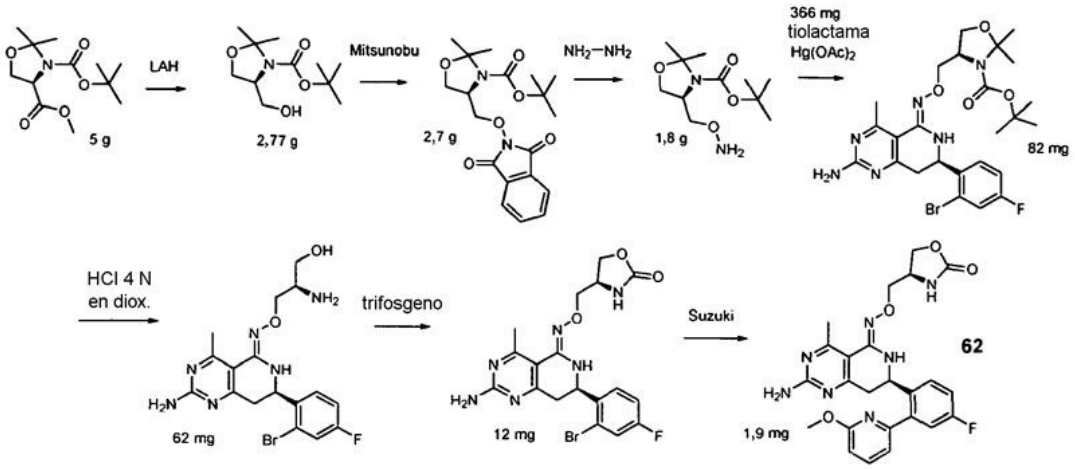
EJEMPLO 63. Oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 61)



Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (366 mg, 1,0 mmol), O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina (588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAc)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se trituró el residuo oleoso resultante con metanol seco proporcionando un sólido de color amarillo pálido. Se filtró y se secó proporcionando O-terc-butildimetilsilil-oxima de ((R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (384 mg, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J*=16,42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J*=16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J*=7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,72, 5,94 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; hallado 480,30.

Se desgasificó con N_2 una mezcla del compuesto anterior (47,9 mg, 0,1 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (149 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8,12 mg, 0,01 mmol), Na_2CO_3 2 N (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMA (3 ml) y se calentó a 85ºC durante la noche. CL/EM muestra O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona ([M+H] calculado para $C_{26}H_{34}BrFN_6O_2Si$, 509,24; hallado 509,40). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante CL/EM preparativa proporcionando oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (11,8 mg, 30%) como un sólido blanco.

EJEMPLO 64. (R)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (compuesto 62)



Se enfrió bruscamente una disolución de (R)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butilo y 4-metilo (5 g, 19,3 mmol) en dietil éter anhidro en un baño de hielo y se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ 1 M en dietil éter (38 ml, 38,6 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Se permitió que se calentase la reacción hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se extinguió la reacción añadiendo lentamente Na_2SO_4 acuoso saturado (5 ml). Se filtró la suspensión espesa a través de una capa de Celite. Se enjuagó la capa de Celite con EtOAc y se secó la disolución a vacío proporcionando (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetiloxazotidin-3-carboxilato de terc-butilo (2,77 g, 12 mmol) como un aceite transparente. [M+H] calc. para $C_{11}H_{21}NO_4$, 232; hallado, 232.

Se usó la ruta de Mitsunobu y desprotección de hidrazina convencional para dar alcoxiamina tal como se describe en el ejemplo 2. [M+H] calc. para $C_{11}H_{22}N_2O_4$, 247; hallado, 247.

Se usó acoplamiento convencional para dar andamiaje de tiolactama mediante $Hg(OAc)_2$ tal como se describe en el ejemplo 39. [M+H] calc. para $C_{25}H_{32}BrFN_6O_4$, 580; hallado, 580.

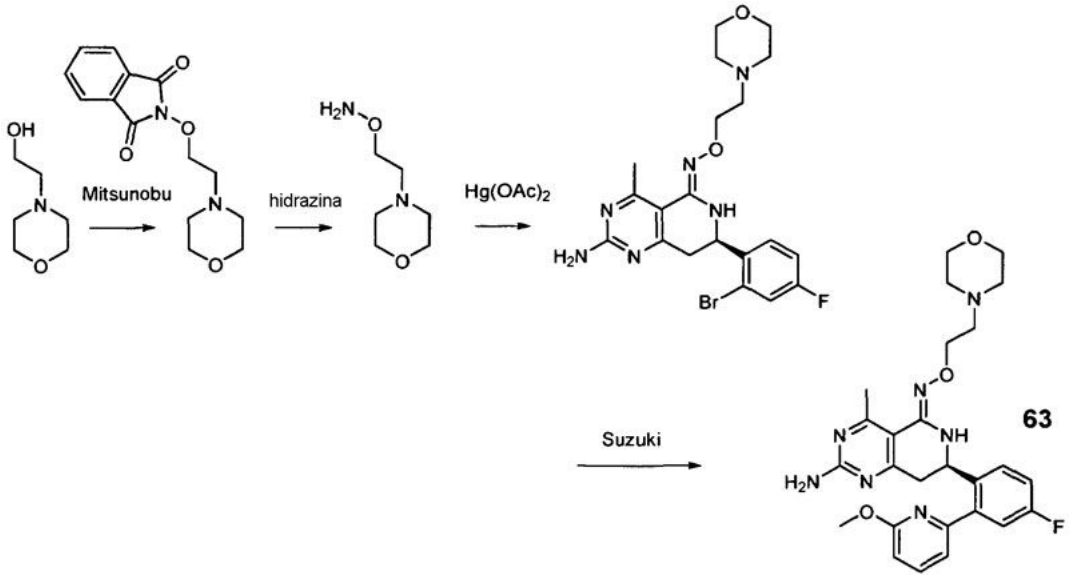
A una disolución de (R)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-

iliden)aminooxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo en dioxano se le añadió 4 N HCl en dioxano. Se permitió que agitase la reacción bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 90 min. Se liofilizó la reacción hasta sequedad proporcionando O-(R)-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (65 mg, 0,13 mmol). [M+H] calc. para $C_{17}H_{20}BrFN_6O_2$, 440; hallado, 440.

A una disolución de O-(R)-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (65 mg, 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadió trietilamina (400 µl, 22 eq.) y trifosgeno (94 mg, 0,33 mmol). Se agitó la reacción bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la reacción con H_2O 1 vez y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O proporcionando (R)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (12 mg, 0,026 mmol). [M+H] calc. para $C_{18}H_{18}BrFN_6O_3$, 466; hallado, 466.

Se usaron condiciones de Suzuki convencionales para unir el anillo de piridilo tal como se describe en el ejemplo 39. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,76 (s, 3 H), 3,03 - 3,19 (m, 1 H), 3,33 - 3,53 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 2 H), 4,29 (dd, *J* = 8,72, 4,67 Hz, 1 H), 4,42 - 4,55 (m, 1 H), 5,05 (dd, *J* = 8,97, 4,17 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{24}H_{24}FN_7O_4$, 494; hallado, 494.

EJEMPLO 65. O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 63)



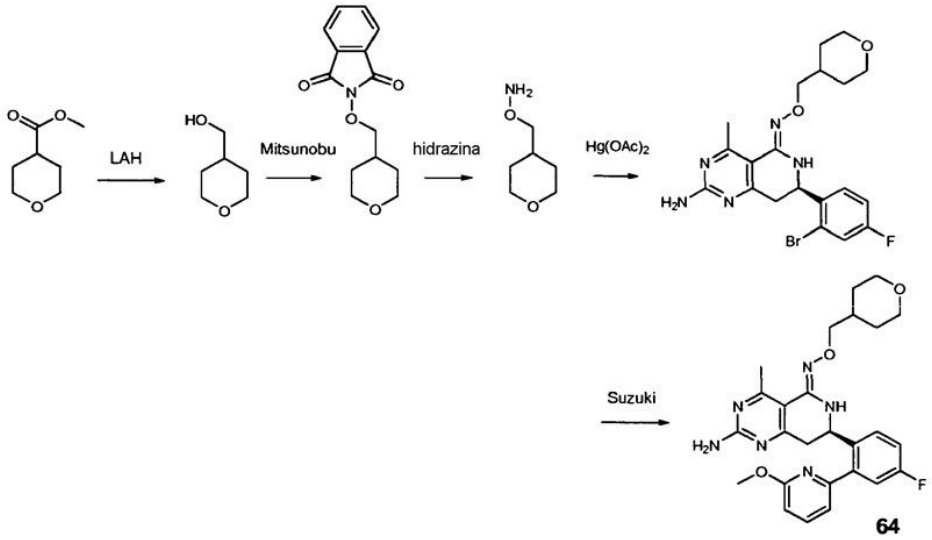
A una disolución de 2-morfolinoetanol (5 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (9,3 g, 57 mmol) y trifenilfosfina (15 g, 57 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (11 ml, 57 mmol) con un embudo de adición bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción proporcionando un aceite transparente, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano). Se disolvió el compuesto oleoso transparente resultante en CH_2Cl_2 (50 ml). Se le añadió hidrato de hidrazina (5,8 ml, 76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite transparente de O-(2-morfolinoetil)hidroxilamina (3,5 g, 24 mmol). [M+H] calc. para $C_6H_{14}N_2O_2$, 147; hallado, 147.

A una disolución de O-(2-morfolinoetil)hidroxilamina (600 mg, 4,1 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se le añadió (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (0,150 g, 0,41 mmol) y acetato mercúrico (II) (262 mg, 0,82 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100ºC durante 1 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite verde amarillento, que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se concentraron las fracciones proporcionando O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (196 mg, 0,41 mmol). [M+H] calc. para $C_{20}H_{24}BrFN_6O_2$, 480; hallado, 480.

A una disolución de O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,21 mmol) en DMA se le añadió éster de N-fenildietanolamina del ácido 6-

metoxipiridin-2-borónico (250 mg, 0,84 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 2 N (522 µl, 1,05 mmol). Se desgasificó la mezcla resultante con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85ºC durante 14 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite coronada con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un residuo marrón que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y se secó la muestra a alto vacío proporcionando O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (67,4 mg, 0,13 mmol). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,81 (s, 3 H), 2,95 (td, *J* = 11,87, 3,79 Hz, 2 H), 3,12 (dd, *J* = 17,18, 9,60 Hz, 1 H), 3,34 - 3,56 (m, 3 H), 3,70 (dd, *J* = 11,75, 3,41 Hz, 2 H), 3,84 - 4,06 (m, 7 H), 4,39 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,94 (dd, *J* = 9,60, 4,04 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 7,50 (dd, *J* = 8,59, 5,31 Hz, 1 H), 7,68 - 7,81 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN7O_3$, 508; hallado, 508.

EJEMPLO 66. O-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 64)



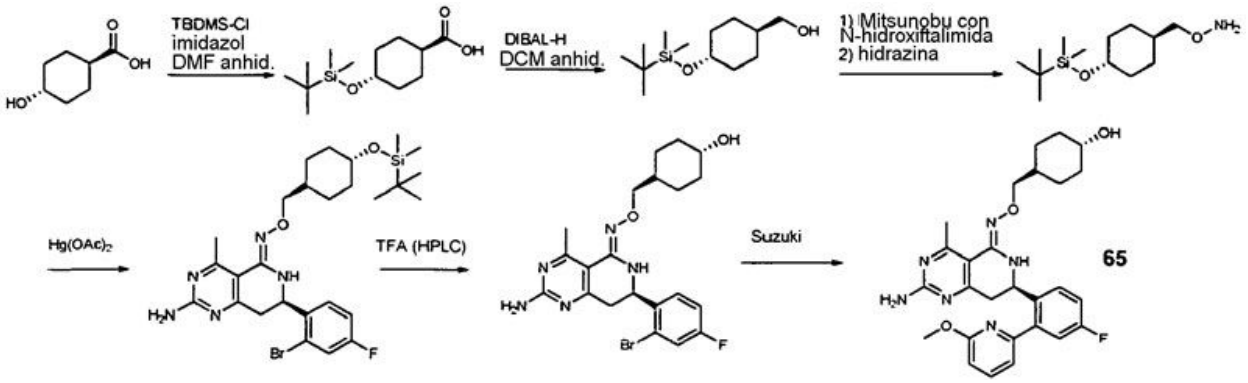
Se enfrió bruscamente una disolución de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (5 g, 34,6 mmol) en dietil éter anhidro en un baño de hielo y se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ 1 M en dietil éter (52 ml, 51,9 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Se permitió que se calentase la reacción hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se extinguió la reacción añadiendo lentamente NaOH acuoso 1 N (3 ml). Se filtró la suspensión espesa a través de una capa de Celite. Se enjuagó la capa de Celite con dietil éter seguido por metanol y se secó la disolución a vacío proporcionando (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (4 g, 34,6 mmol) como un aceite transparente. [M+H] calc. para $C_6H_{12}O_2$, 117; hallado, 117.

Se usó la ruta de Mitsunobu/desprotección de hidrazina convencional para dar alcoxiamina tal como se describe en el ejemplo 2, [M+H] calc. para $C_6H_{13}NO_2$, 132; hallado, 132.

Se usó acoplamiento convencional para dar andamiaje de tiolactama mediante $Hg(OAc)_2$ tal como se describe en el ejemplo 39. [M+H] calc. para $C_{20}H_{23}BrFN_5O_2$, 465; hallado, 465.

Se usaron condiciones de Suzuki convencionales para unir el anillo de piridilo tal como se describe en el ejemplo 39. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,19 - 1,41 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 12,88 Hz, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 3,19 (dd, *J* = 16,93, 8,59 Hz, 1 H), 3,33 - 3,47 (m, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 7 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 2 H), 7,60 (dd, *J* = 8,34, 5,56 Hz, 1 H), 7,77 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{29}FN_6O_3$, 493; hallado, 493.

EJEMPLO 67. O-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 65)



A una disolución de ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5 g, 34,7 mmol) en DMF anhidra (35 ml) se le añadió imidazol (4,72 g, 69,4 mmol) y cloruro de TBDMS (5,75 g, 38,2 mmol). Se permitió que agitase la reacción bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con dietil éter y se lavó con HCl acuoso 1 N 2 veces, luego salmuera 1 vez. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando ácido (1*r*,4*r*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxílico (8,9 g, 34,7 mmol) como un aceite transparente.

Se enfrió bruscamente una disolución de ácido (1*r*,4*r*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxílico (8,9 g, 34,7 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) en un baño de hielo seco/acetona y se le añadió gota a gota una disolución al 20% en peso de DIBAL-H en tolueno (57 ml, 69,4 mmol) bajo una atmósfera de N_2. Se permitió que se calentase la reacción hasta -30ºC con agitación a lo largo de 1 h. Se vertió lentamente la mezcla de reacción fría en HCl acuoso 1 N enfriado bruscamente (150 ml). Se lava la fase acuosa con DCM 2 veces y se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas 1 vez y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando ((1*r*,4*r*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (4,5 g, 18,4 mmol).

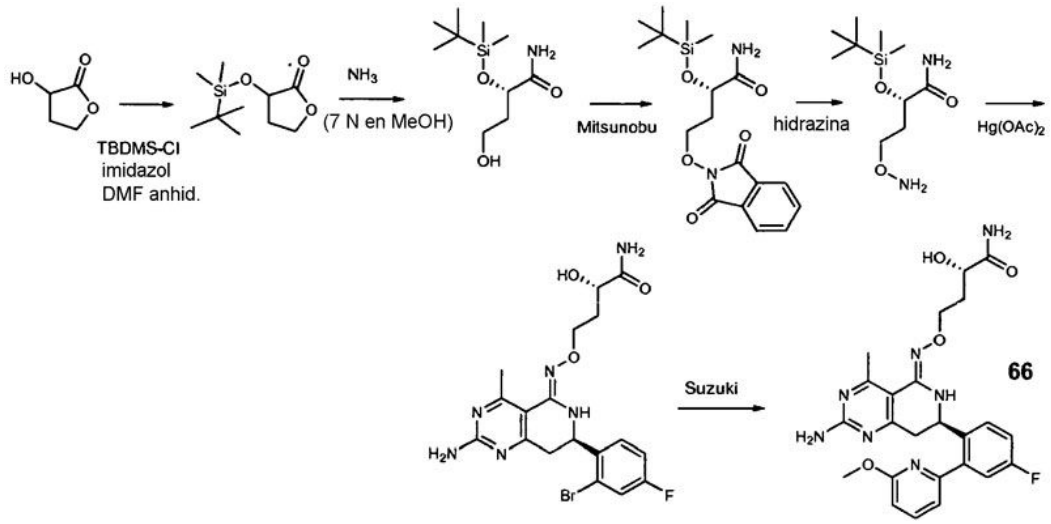
A una disolución de ((1*r*,4*r*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (4,5 g, 18,4 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (4,5 g, 27,6 mmol) y trifenilfosfina (7,25 g, 27,6 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,35 ml, 27,6 mmol) con un embudo de adición bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción proporcionando un aceite transparente, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%-hexano). Se disolvió el compuesto oleoso transparente resultante en CH_2Cl_2 (50 ml). Se le añadió hidrato de hidrazina (1,47 ml, 19,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite transparente de O-(((1*r*,4*r*)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metil)hidroxilamina (2,5 g, 9,66 mmol). [M+H] calc. para $C_{13}H_{29}NO_2Si$, 260; hallado, 260.

A una disolución de O-(((1r,4r)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metil)hidroxilamina (530 mg, 2,05 mmol) en tolueno anhidro (8 ml) se le añadió (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (0,150 g, 0,41 mmol) y acetato mercúrico (262 mg, 0,82 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100ºC durante 1 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite verde amarillento, que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Tras secar las fracciones de la HPLC preparativa a 50ºC en un evaporador rotatorio, se formó limpiamente el alcohol proporcionando O-((1S,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (63 mg, 0,13 mmol). [M+H] calc. para $C_{21}H_{25}BrFN_5O_2$, 479; hallado, 479.

A una disolución de O-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (63 mg, 0,13 mmol) en DMA se le añadió éster de N-fenildietanolamina del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (157 mg, 0,52 mmol), $Pd(dppt)_2Cl_2$ (10,6 mg, 0,013 mmol) y Na_2CO_3 2 N (329 µl, 0,65 mmol). Se desgasificó la mezcla resultante con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85ºC durante 14 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite coronada con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un residuo marrón que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y se secó la muestra a alto vacío proporcionando O-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (10 mg, 0,02 mmol). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,40 - 1,60 (m, 6 H), 1,69 (dd, *J* = 8,08, 4,55 Hz, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,83 - 3,96 (m, 6 H), 5,09 (dd, *J* = 8,34, 4,55 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,58 (dd, *J* = 8,34, 5,81 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{31}FN_6O_3$, 507; hallado, 507.

EJEMPLO 68. (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (compuesto 66)



A una disolución de 3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (5 g, 49 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se le añadió imidazol (6,7 g, 98 mmol) y cloruro de TBDMS (8,1 g, 54 mmol). Se permitió que agitase la reacción bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con dietil éter y se lavó con HCl acuoso 1 N 2 veces luego salmuera 1 vez. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 3-(terc-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (11 g, 49 mmol) como un aceite transparente. [M+H] calc. para $C_{10}H_{20}O_3Si$, 217; hallado, 217.

A una disolución de 3-(terc-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (11 g, 49 mmol) en metanol se le añadió amoniaco 7 N en metanol (20 ml, 140 mmol). Se agitó la reacción en un tubo sellado durante 2 días. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanamida (4,85 g, 20,8 mmol) como un sólido blanco. [M+H] calc. para $C_{10}H_{23}NO_3Si$, 234; hallado, 234.

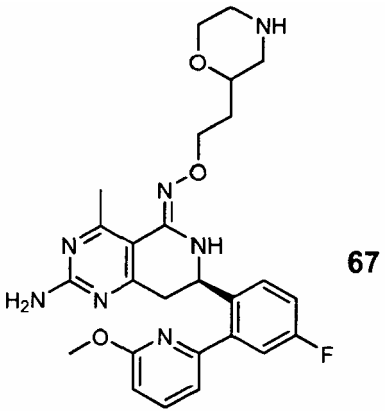
A una disolución de (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanamida (4,85 g, 20,8 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadió 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (5,1 g, 31,2 mmol) y trifenilfosfina (8,2 g, 31,2 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0ºC y se añadió lentamente gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (6,0 ml, 31,2 mmol) con un embudo de adición bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción proporcionando un aceite transparente, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 60%-hexano). Se disolvió el compuesto de color amarillo pálido resultante en CH_2Cl_2 (60 ml). Se le añadió hidrato de hidrazina (670 µl, 8,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se retiró por filtración el sólido resultante y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un aceite amarillo transparente de (S)-4-(aminooxi)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butanamida (1,1 g, 4,4 mmol). [M+H] calc. para $C_{10}H_{24}N_2O_3Si$, 249; hallado, 249.

A una disolución de (S)-4-(aminooxi)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butanamida (1 g, 4,1 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se le añadió (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (0,300 g, 0,82 mmol) y acetato mercúrico (II) (523 mg, 1,64 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100ºC durante 2 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite verde amarillento, que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Tras secar las fracciones de la HPLC preparativa a 50ºC en un evaporador rotatorio, se formó limpiamente el alcohol proporcionando (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (51 mg, 0,11 mmol). [M+H] calc. para $C_{18}H_{20}BrFN_6O_3$, 477; hallado, 477.

A una disolución de (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (51 mg, 0,11 mmol) en DMA se le añadió éster de N-fenildietanolamina del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (130 mg, 0,44 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9 mg, 0,011 mmol) y Na_2CO_3 2 N (273 µl, 0,55 mmol). Se desgasificó la mezcla resultante con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85ºC durante 14 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite coronada con anhidro Na_2SO_4, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un residuo marrón que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio y se secó la muestra a alto vacío proporcionando (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6iH)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (12,6 mg, 0,025 mmol) ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 2,16 - 2,35 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80, 9,22 Hz, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,10 (dd, *J* = 8,72, 3,16 Hz, 1 H), 4,13 - 4,31 (m, 2 H), 5,07 (dd, *J* = 9,09, 4,04

Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{24}H_{26}FN_7O_4$, 496; hallado, 496.

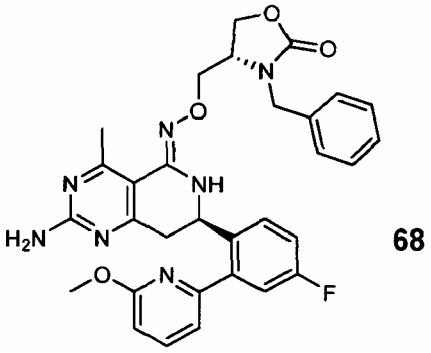
EJEMPLO 69. O-2-(morfolin-2-il)etil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 67)



67

^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,90 (t, *J* = 11,87 Hz, 1 H), 3,03 - 3,18 (m, 1 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,02 (d, *J* = 12,88 Hz, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 2 H), 5,01 - 5,11 (m, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,35 (m, 2 H), 7,56 - 7,69 (m, 1 H), 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; hallado, 508.

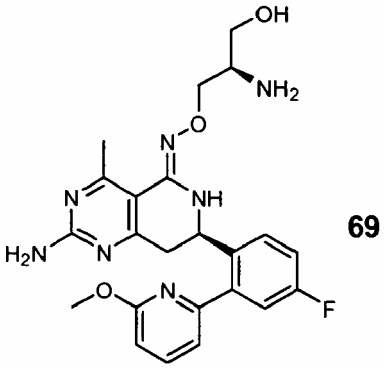
EJEMPLO 70. (S)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona (compuesto 68)



68

^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,48 - 2,65 (m, 3 H), 2,97 - 3,16 (m, 1 H), 3,19 - 3,35 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,90 - 3,99 (m, 1 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 4,15 - 4,27 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 4,72 - 4,86 (m, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 10,23, 3,41 Hz, 1 H), 5,47 - 5,63 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 5 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H). [M+H] calc. para $C_{31}H_{30}FN_7O_4$, 584; hallado, 584.

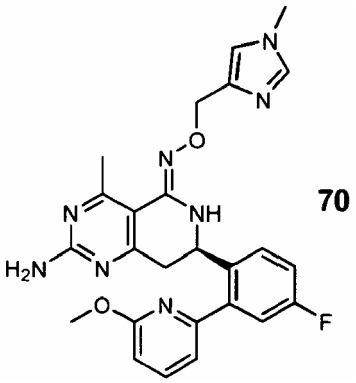
EJEMPLO 71. O-(R)-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 69)



69

^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,81 (s, 3 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 11,37, 3,54 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 - 4,34 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 6,72 - 6,92 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,34 (m, 2 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 7,79 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{26}FN_7O_3$, 468; hallado, 468.

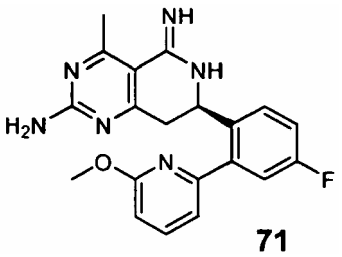
EJEMPLO 72. O-(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 70)



70

^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,71 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80, 9,22 Hz, 1 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,06 - 5,11 (m, 3 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,53 - 7,67 (m, 2 H), 7,67 - 7,85 (m, 1 H), 8,85 (s. a., 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{25}FN_8O_2$, 489; hallado, 489.

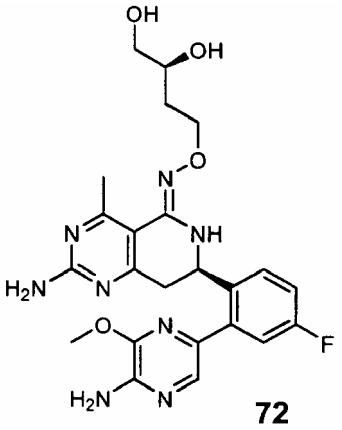
EJEMPLO 73. (R)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-5-imino-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (compuesto 71)



71

^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,56 - 2,66 (m, 3 H), 3,28 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,32 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 6,75 - 6,86 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,72 (t, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{20}H_{19}FN_6O$, 379; hallado, 379.

EJEMPLO 74. O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 72)

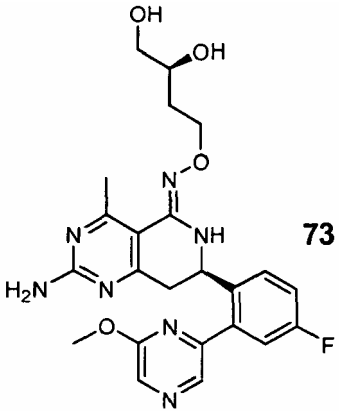


72

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 1,44 - 1,61 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,86 (dd, *J* = 16,04, 7,45 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 15,92, 4,80 Hz, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H),

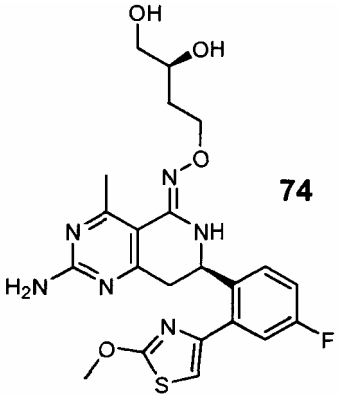
4,40 - 4,51 (m, 2 H), 4,95 - 5,06 (m, 1 H), 6,22 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 6,78 (s, 2 H), 7,13 - 7,29 (m, 2 H), 7,45 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{27}FN_8O_4$, 499; hallado, 499.

EJEMPLO 75. O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 73)



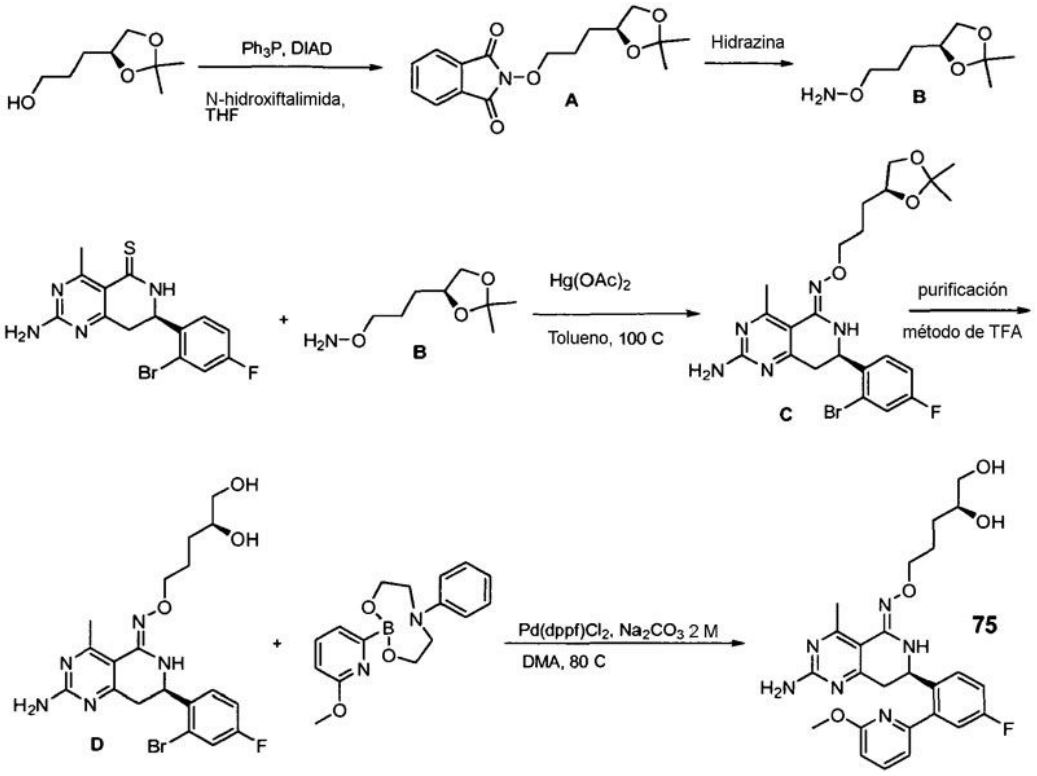
^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,59 - 1,74 (m, 1 H), 1,88 - 2,06 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,02 (dd, *J* = 16,29, 9,22 Hz, 1 H), 3,13 - 3,25 (m, 1 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,06 - 4,24 (m, 2 H), 4,89 - 4,94 (m, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{26}FN_7O_4$, 484; hallado, 484.

EJEMPLO 76. O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 74)



^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ1,61 - 1,75 (m, 1 H), 1,91 - 2,06 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,95 (dd, *J* = 16,17, 8,08 Hz, 1 H), 3,21 (dd, *J* = 16,17, 4,80 Hz, 1 H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,11 - 4,22 (m, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 7,71, 4,93 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (td, *J* = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,72, 5,68 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{22}H_{25}FN_6O_4S$, 489; hallado, 489.

EJEMPLO 77. Síntesis de O-(S)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 75)



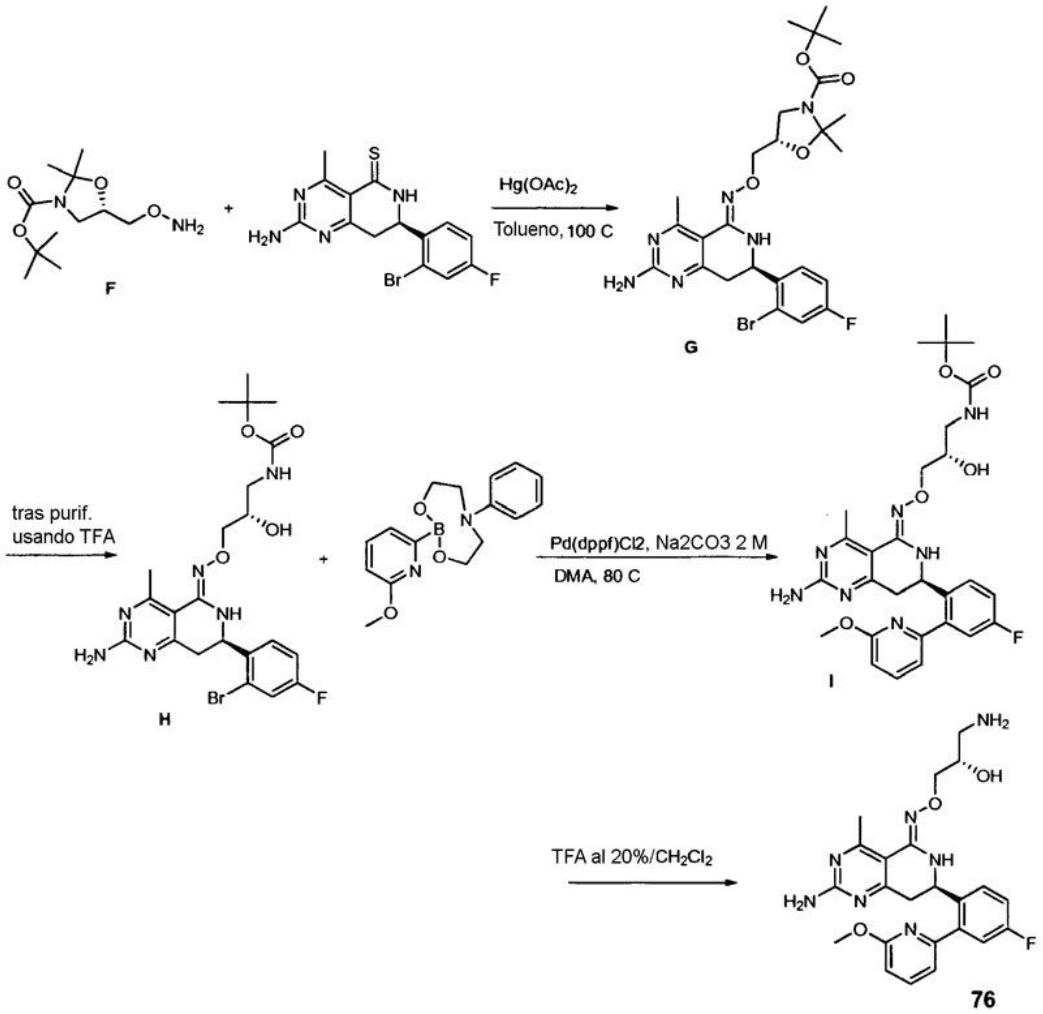
Se sintetizó el compuesto A tal como se notificó previamente (rendimiento del 70,7%) ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,71 - 2,01 (m, 4 H), 3,43 - 3,67 (m, 1 H), 4,05 - 4,10 (m, 1 H), 4,16 - 4,31 (m, 3 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 7,80 - 7,91 (m, 2 H).

Se sintetizó el compuesto B ((S)-O-(3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propil)hidroxilamina) tal como se notificó previamente con química similar, rendimiento cuantitativo. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,57 - 1,76 (m, 4 H), 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,69 (td, *J* = 6,13, 2,65 Hz, 2 H), 4,02 - 4,07 (m, 1 H), 4,07 - 4,16 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

También se preparó el compuesto C tal como se describió anteriormente. ESI-EM: m/z 508,2 $(M+H)^+$. La purificación mediante el método de TFA prep. desprotegió el grupo acetónido y dio el compuesto D (rendimiento del 55,1%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 - 1,37 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,68 (ddd, *J* = 13,01, 10,11, 5,94 Hz, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,87 (dd, *J* = 16,17, 4,29 Hz, 1 H), 3,16 - 3,33 (m, 3 H), 3,35 - 3,50 (m, 1 H), 3,87 - 4,07 (m, 3 H), 4,89 - 5,00 (m, 2 H), 6,91 (s. a., 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,58 (dd, *J* = 8,46, 2,40 Hz, 1 H).

El acoplamiento de Suzuki del compuesto D con el procedimiento habitual proporcionó el compuesto 75 (rendimiento del 19,3%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 1,33 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 1,62 (s. a., 1 H), 1,76 (d, *J* = 10,36 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,80 (dd, *J* = 16,04, 6,95 Hz, 1 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,41 (s. a., 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 4,40 (s. a., 2 H), 4,97 - 5,15 (m, 1 H), 6,19 - 6,39 (m, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

EJEMPLO 78. O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 76)



Compuesto F: ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,26 (s, 9 H), 1,28 (s, 6 H), 3,65-3,74 (m, 2 H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,12 (m, 1 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 5,58 (s. a., 2 H).

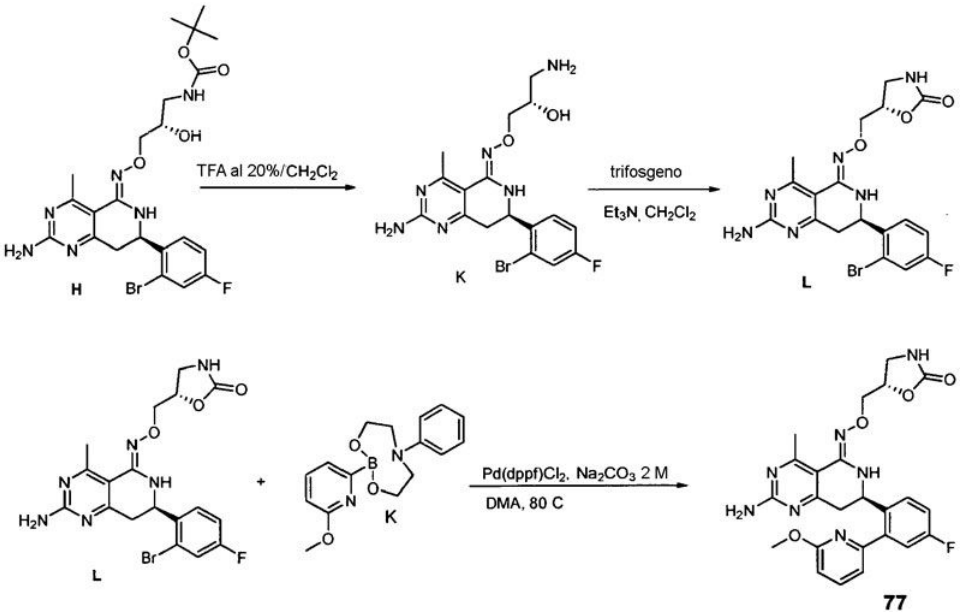
Se sintetizó el compuesto G tal como se describió anteriormente. ESI-EM: m/z 579,1 $(M+H)^+$.

La purificación de G mediante gradiente de CL/EM de ACN al 35-60% en H_2O con el sistema de TFA desprotegió el grupo acetónido dando el compuesto H después de una etapa de evaporación. ESI-EM: m/z 539,2 $(M+H)^+$, rendimiento del 20,8% a lo largo de 2 etapas.

El acoplamiento de Suzuki de H produjo el compuesto I. ESI-EM: m/z 568,3 $(M+H)^+$, que luego se desprotegió con TFA al 20% en diclorometano durante 45 minutos dando el producto compuesto 76.

Se purificó el compuesto 76 mediante el modo básico, gradiente de ACN al 25-50% en H_2O, rendimiento del 46,1%. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52 (s, 3 H), 2,69 - 2,86 (m, 2 H), 3,05 (d, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 (dd, J = 5,81, 3,79 Hz, 2 H), 3,98 (s. a., 2 H), 5,02 (s. a., 1 H), 5,05 (s. a., 2H), 6,59 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, J = 5,68, 2,78, 2,65 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 8,59, 5,81 Hz, 1 H), 7,75 (s. a., 2H), 7,84 (dd, J = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

EJEMPLO 79. (S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-nuoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (compuesto 77)

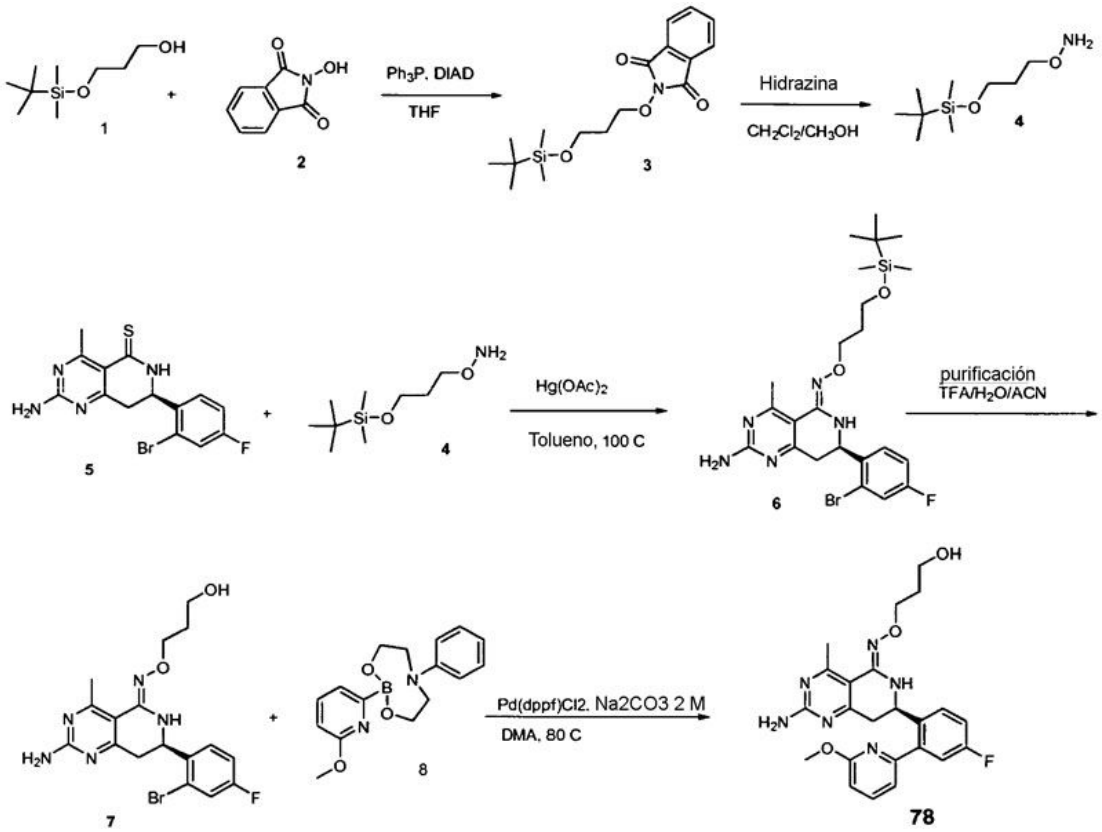


Se desprotegió el compuesto H con TFA al 20% en diclorometano durante 10 minutos dando el compuesto K, ESI-EM: m/z 439,1 $(M+H)^+$.

Se hizo reaccionar el compuesto K con trifosgeno, trietilamina en diclorometano tal como se describió previamente dando el compuesto L. Se purificó mediante CL/EM preparativa, gradiente de ACN al 25-50% en H_2O, rendimiento del 10,6%, ESI-EM: m/z 439,2 $(M+H)^+$.

El acoplamiento de Suzuki del compuesto K con el procedimiento normal proporcionó el compuesto 77, rendimiento del 32,7%. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,92 (s, 3 H), 3,35-3,40 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,20 (dd, J = 6,44, 4,67 Hz, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 6,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,46, 7,20 Hz, 1 H).

<u>EJEMPLO 80.</u> O-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona(compuesto 78)



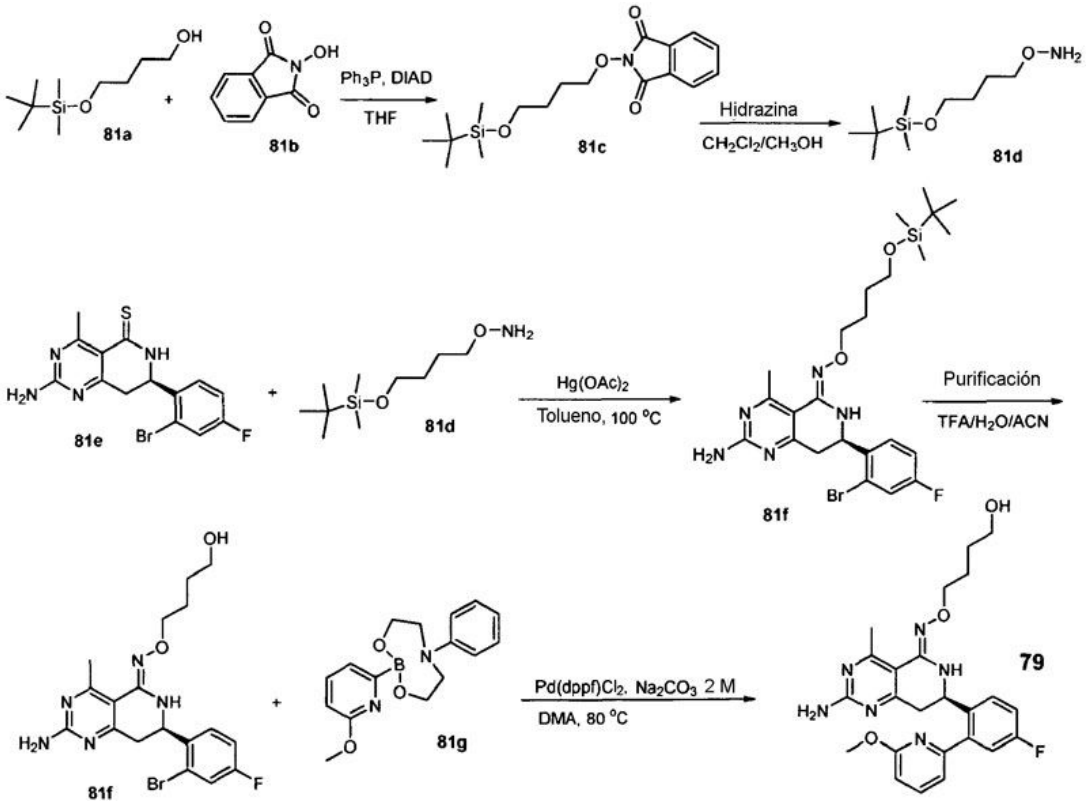
Compuesto 3: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente, rendimiento del 78,7%. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,08 (s, 6 H), 0,84 - 0,93 (m, 9 H), 1,99 (s, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 2 H), 7,70 - 7,78 (m, 2 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H).

Compuesto 4: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente, rendimiento del 93,2%. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,05 - 0,09 (m, 6 H), 0,84 - 0,95 (m, 9 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 3,69 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 3,75 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 5,34 (s, 2 H).

Compuesto 6: ESI-EM: m/z 538,3 $(M+H)^+$. Se realizó la purificación mediante CL/EM preparativa, usando gradiente de ACN al 50-85% en H_2O con sistema de TFA. Después de la evaporación se obtuvo el compuesto 7, rendimiento del 42,5% a lo largo de 2 etapas, ESI-EM: m/z 424,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 78, purificación mediante CL/EM usando el modo básico, gradiente de ACN al 40-60% en H_2O, rendimiento del 45,9%. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (quin., *J* = 6,44 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,82 (dd, *J* = 16,29, 7,20 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 16,17, 5,05 Hz, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 3,86 (s, 3H), 3,91 - 4,04 (m, 2 H), 4,97 - 5,13 (m, 1 H), 6,37 (s. a., 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,90 (s. a., 2H), 7,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

<u>EJEMPLO 81.</u> O-4-hidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 79)



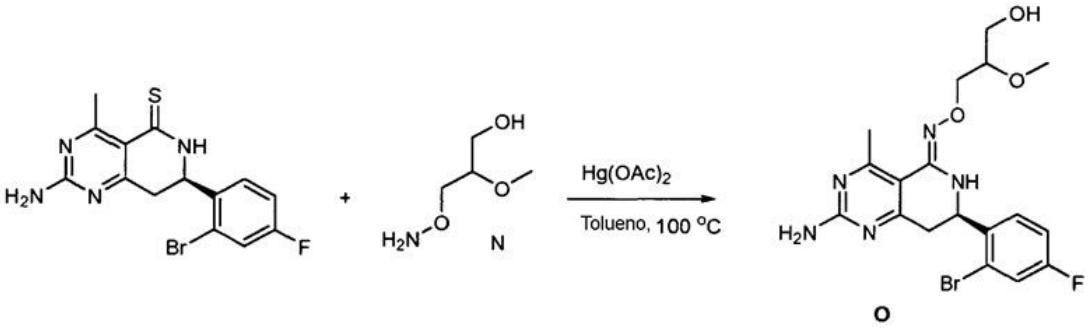
Compuesto 81c: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente, rendimiento del 88,0%. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,03 - 0,07 (m, 6 H), 0,82 - 0,96 (m, 9 H), 1,74 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 1,86 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 4,24 (t, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 7,75 (dd, *J* = 5,56, 3,03 Hz, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H).

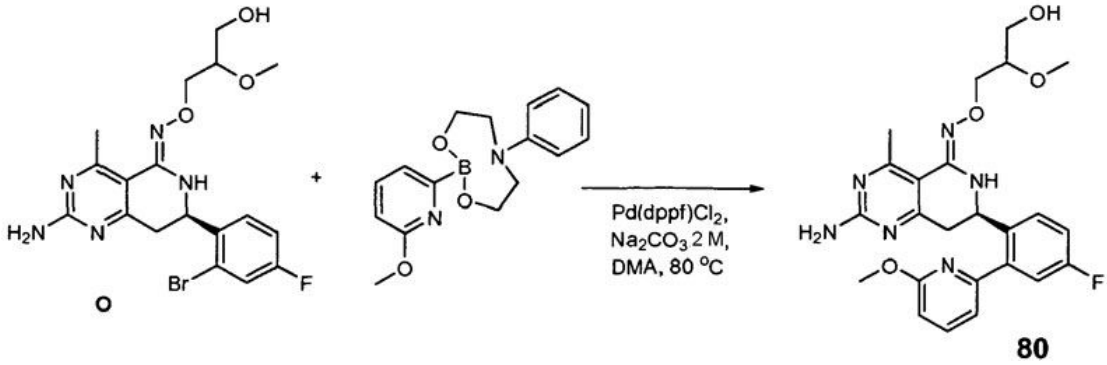
Compuesto 81d: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente, rendimiento del 94,5%. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 0,060 (s, 6H), 0,85 - 0,94 (m, 9 H), 1,51 - 1,59 (m, 3 H), 1,59 - 1,69 (m, 2 H), 3,63 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 3,65 - 3,72 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H).

Compuesto 81f: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente. ESI-EM: m/z 554,3 $(M+H)^+$. La purificación mediante CL/EM usando el sistema de TFA de gradiente de ACN al 60-90%/H_2O desprotegió el grupo TBDMS dando el compuesto 15, rendimiento del 22,2% a lo largo de 2 etapas. ESI-EM: m/z 438,1 $(M+H)^+$.

Compuesto 79: tal como se preparó mediante el procedimiento descrito anteriormente. Se purificó el producto mediante el modo básico, gradiente de ACN al 35-65%/H_2O, rendimiento del 19,2%. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,74 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,81 (dd, *J* = 16,04, 7,20 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 16,17, 5,05 Hz, 1 H), 3,40 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 5,05 (s. a., 1 H), 6,31 (s. a., 1 H), 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 3 H), 7,19 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

EJEMPLO 82. O-3-hidroxi-2-metoxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 80)



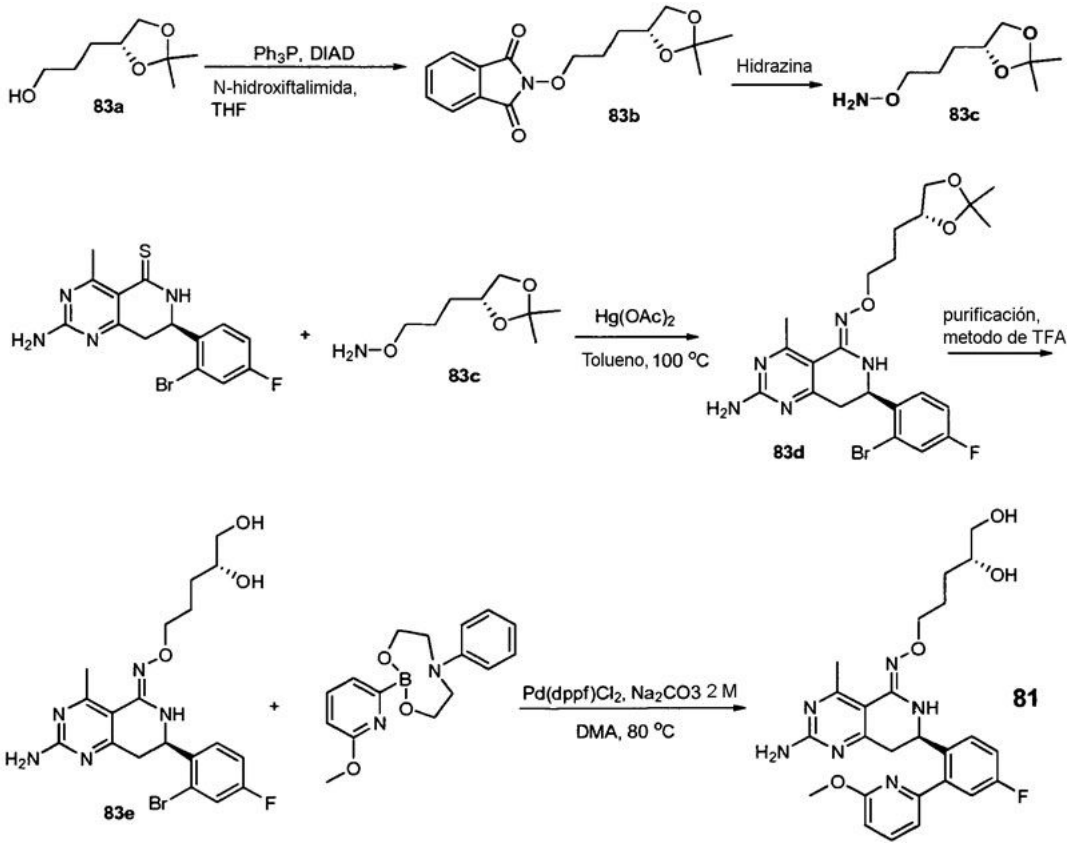


Compuesto N: ESI-EM: m/z 122,0 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,33 (s, 3 H), 3,40 - 3,46 (m, 3 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 4,07 (m, 1H), 5,52 (s. a., 2 H).

Compuesto O: purificado mediante CL/EM preparativa, gradiente de ACN al 25-55% en H_2O, rendimiento del 4,9%, ESI-EM: m/z 454,3 $(M+H)^+$.

Compuesto 80: purificado mediante CL/EM preparativa, modo básico, gradiente de ACN al 30-70% en H_2O, rendimiento del 16,1%. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,61 (s, 3 H), 2,89 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 - 3,21 1 (m, 1 H), 3,34 (d, *J* = 2,02 Hz, 3 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,64 (dd, *J* = 8,46, 5,68 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H).

EJEMPLO 83. O-(R)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 81)



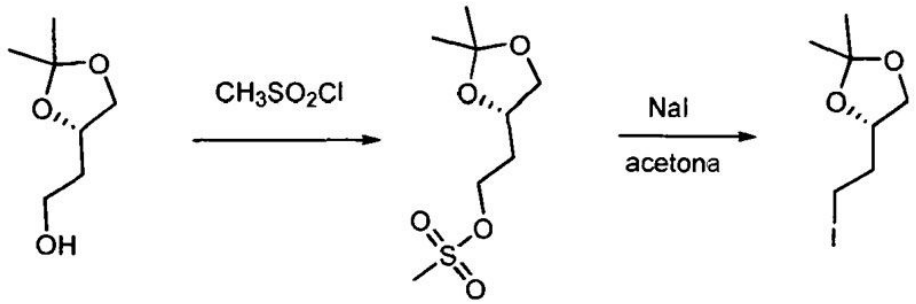
Compuesto 83b: tal como se preparó mediante un procedimiento descrito anteriormente. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,39 - 1,45 (s, 3 H), 1,73 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 (s, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 1 H), 4,21 - 4,33 (m, 2 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,81 - 7,87 (m, 2 H).

Compuesto 83c: tal como se preparó mediante un procedimiento descrito anteriormente, rendimiento del 88,2% a lo largo de 2 etapas. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,59 - 1,78 (m, 4 H), 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,69 (td, *J* = 6,25, 2,40 Hz, 2 H), 4,01 - 4,07 (m, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 7,07, 5,56 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

Compuesto 83d: ESI-EM: m/z 508,3 $(M+H)^+$. La purificación mediante CL/EM usando gradiente de ACN al 40-60% en H_2O (método de TFA) dio el compuesto 5, ESI-EM: m/z 468,1 $(M+H)^+$, rendimiento del 24,1% a lo largo de 2 etapas.

Compuesto 81, se realizó la purificación tanto mediante el modo básico como mediante el modo ácido, rendimiento del 21,6%, ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,35 - 1,52 (m, 1 H), 1,59 (dt, *J* = 10,04, 4,07 Hz, 1 H), 1,74 (ddd, *J* = 13,71, 10,04, 6,06 Hz, 1 H), 1,82 - 2,08 (m, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 16,67, 8,84 Hz, 1 H), 3,28-3,35 (m, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (s, 3 H), 4,06 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 5,08 (dd, *J* = 8,84, 4,29 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,62 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

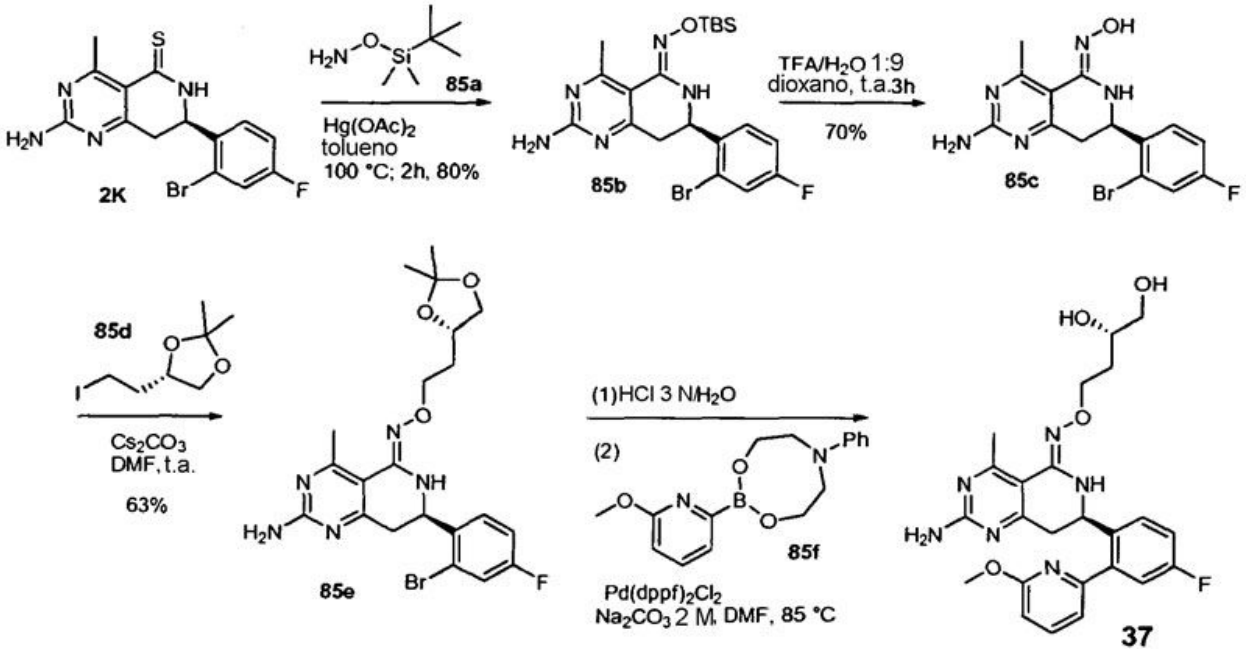
EJEMPLO 84. (S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



A una disolución de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (1,58 ml, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió

DMAP (120 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (2,08 ml, 15,0 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0ºC y se le añadió lentamente gota a gota cloruro de metanosulfonilo (12,0 mmol, 0,928 ml) bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h (monitorizado mediante CCF, EtOAc-hexanos 1:2). Se le añadió disolución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite amarillo, que se disolvió en acetona seca (25 ml), seguido por la adición de NaI (7,5 g, 50 mmol). Se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h (monitorizado mediante CCF, EtOAc-hexanos 1:4), se enfrió hasta temperatura ambiente y se le añadió agua (50 ml). La extracción con acetato de etilo, el lavado de las fases orgánicas combinadas con salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 anhidro, la filtración y la concentración proporcionaron un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25%-hexano) proporcionando el compuesto del título, (S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,82 g, 32% a lo largo de dos etapas) como un aceite transparente. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,99 - 1,16 (m, 2 H), 3,25 (dd, *J*=18,19, 8,84 Hz, 2 H), 3,58 (t, *J*=7,20 Hz, 1 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_7H_{14}IO_2$, 257,00; hallado 257,08.

EJEMPLO 85. Síntesis alternativa de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37)



Compuesto 2K: se preparó tal como se describió previamente. Se calentó a 100ºC una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (2K, 366 mg, 1,0 mmol), O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina (85a, 588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAc)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se trituró el residuo oleoso resultante con metanol seco proporcionando, después de filtración y secado, O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (384 mg, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J*=16,42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J*=16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J*=7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,72, 5,94 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; hallado 480,30.

A una disolución de O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85b, 384 mg, 0,8 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió TFA-H_2O 1:9 y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el sólido resultante y se lavó con dioxano, luego se secó proporcionando oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85c, 206 mg, 70%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J*=15,92, 4,55 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J*=16,04, 5,94 Hz, 1 H) 4,90 (q, *J*=4,97 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,57 (ddd, *J*=8,34, 1,64, 1,39 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{14}H_{14}BrFN_5O$, 366,03; hallado 366,20.

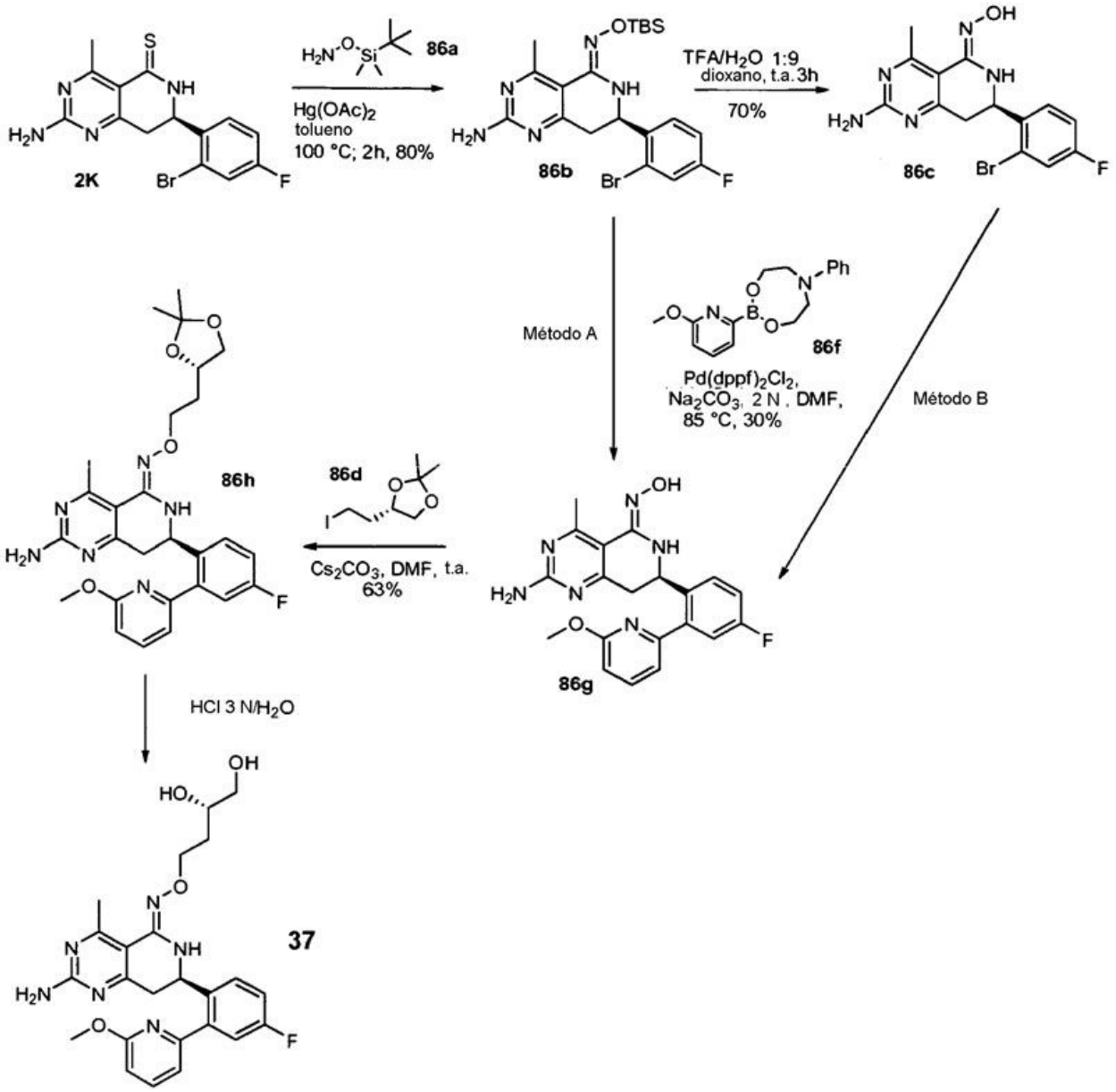
A una disolución de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85c, 9,2 mg, 0,025 mmol) en DMF seca (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (12,2 mg, 0,0375 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se le añadió (S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-

1,3-dioxolano (85d, 7,68 mg, 0,03 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. CL/EM mostró el consumo completo del material de partida. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado y se filtró el sólido resultante y se enjuagó con agua fría. El secado proporcionó O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (7,8 mg, 63%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 2,02 (qd, *J*=6,32, 3,03 Hz, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,94 (dd, *J*=16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J*=16,42, 4,55 Hz, 1 H) 3,59 (dd, *J*=8,08, 7,07 Hz, 1 H) 4,09 (dd, *J*=8,08, 6,06 Hz, 1 H) 4,17 - 4,28 (m, 3 H) 4,98 (ddd, *J*=8,72, 4,55, 1,64 Hz, 1 H) 7,07 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,72, 5,94 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{21}H_{27}BrFN_5O_3$, 495,11; hallado 495,30.

A una disolución de O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85e, 1 g, 2 mmol) en HCl ac. 3 N (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. CL/EM muestra el consumo completo del material de partida. Se filtró el sólido resultante, se lavó con HCl 1 N frío y se secó proporcionando O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85e desprotegido, 603 mg, 65%) como un sólido blanquecino. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{15}H_{22}BrFN_5O_3$, 454,08; hallado 454,02.

Se desgasificó con N_2 una mezcla de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (85e desprotegido, 480 mg, 1,05 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,57 g, 5,25 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,086 g, 0,1 mmol) y Na_2CO_3 2 N (2,64 ml, 5,25 mmol) en DMAc (5 ml) y se calentó a 85ºC durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite de color marrón, que se purificó mediante CL/EM preparativa (NH_4HCO_3/ACN/H_2O) proporcionando O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37, 375 mg, 73%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,43 - 1,55 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,44 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,89 - 4,01 (m, 2 H) 4,68 (ddd, *J*=10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,53 (dd, *J*=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,90 (dt, *J*=9,28, 2,68 Hz, 1 H) 6,96 (td, *J*=8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{25}FN_6O_4$, 483,21; hallado 483,00.

<u>EJEMPLO 86.</u> Segunda síntesis alternativa de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37)



Compuesto 86b: se preparó tal como se describe en el ejemplo 85 anterior. Se preparó el acoplamiento de 86f a 86b tanto mediante el método A como mediante el método B.

Método A: se desgasificó con N_2 una mezcla de O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (86b, 47,9 mg, 0,1 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (86f, 149 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (8,12 mg, 0,01 mmol) y Na_2CO_3 2 N (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMA (3 ml) y se calentó a 85ºC durante la noche. CL/EM mostró el consumo de material de partida y la formación de O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (86g o 61). ([M+H] calculado para $C_{26}H_{34}BrFN_6O_2Si$, 509,24; hallado 509,40).

Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite de color marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa. Durante esta purificación, también se escindió el grupo protector terc-butildimetilsililo, proporcionando por tanto oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (37, 11,8 mg, 30%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,14 - 3,31 (m, 1H) 3,43 - 3,46 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,08 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=8,84, 2 H) 7,70 (t, *J*=7,71, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{20}FN_6O_2$, 395,16; hallado 395,20.

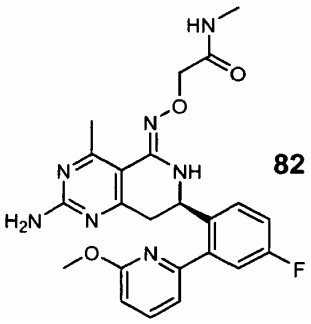
Método B: se preparó oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 86c) tal como se describe en el ejemplo 85 anterior. Se desgasificó con N_2 una mezcla de 86c (36,5 mg, 0,1 mmol y 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (86f, 149 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)$_2Cl_2$

(8,12 mg, 0,01 mmol) y Na_2CO_3 2 N (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMA (3 ml) y se calentó a 85ºC durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (86g o 61), 13,2 mg, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,14 - 3,31 (m, 1H) 3,43 - 3,46 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,08 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J*=7,07 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=8,84, 2 H) 7,70 (t, *J*=7,71, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{20}FN_6O_2$, 395,16; hallado 395,20.

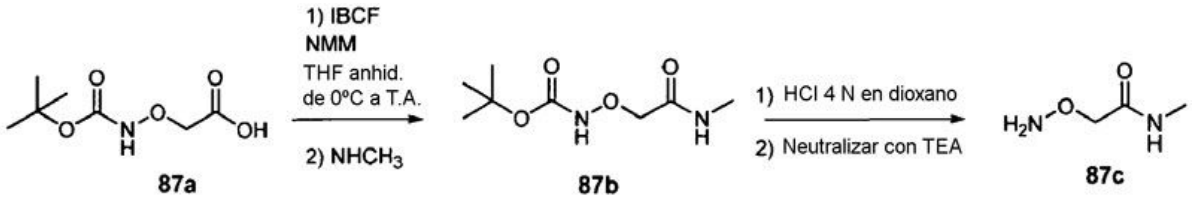
A una disolución de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (86g o compuesto 61, 10,0 mg, 0,025 mmol) en DMF seca (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (12,2 mg, 0,0375 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se le añadió (S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (86d, 7,68 mg, 0,03 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. CL/EM mostró el consumo completo de material de partida. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado y se filtró el sólido resultante, se enjuagó con agua fría y se secó proporcionando O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (86h, 8,2 mg, 63%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 1,91 - 2,01 (m, 4 H) 2,72 (s, 3 H) 3,07 (dd, *J*=16,55, 10,48 Hz, 1 H) 3,26 (dd, *J*=17,05, 4,93 Hz, 1 H) 3,55 (dd, *J*=7,96, 7,20 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J*=7,96, 5,94 Hz, 1 H) 4,10 - 4,21 1 (m, 3 H) 4,89 (dd, *J*=10,61, 3,79 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,11 1 - 7,22 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H)EM (ES) [M+H] calculado para $C_{27}H_{32}FN_6O_4$, 523,24; hallado 523,50.

Se logró la desprotección de 86h mediante tratamiento con HCl diluido tal como se describe en el ejemplo 85 proporcionando el compuesto 37.

EJEMPLO 87. (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida (compuesto 82)



A. Síntesis de 2-(aminooxi)-N-metilacetamida (87c)



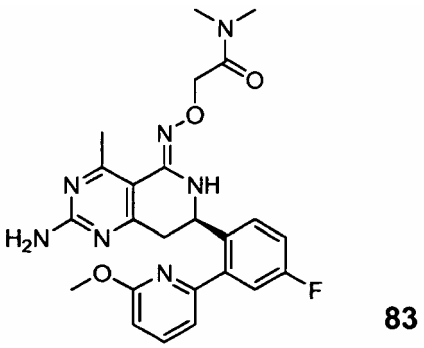
Se enfrió bruscamente una disolución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminooxi)acético (87a, 1 g, 5,23 mmol) en THF anhidro en un baño de hielo y se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina (863 µl, 7,85 mmol) y cloroformiato de isobutilo (746 µl, 5,75 mmol). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de N_2 durante 20 min. Se añadió una disolución al 33% en peso de metanamina en etanol (1,3 ml, 10,46 mmol) a la reacción que posteriormente se permitió que se calentase hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se eliminó el THF a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con H_2O 2 veces y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a vacío proporcionando 2-(metilamino)-2-oxoetoxicarbamato de terc-butilo (87b, 775 mg, 3,80 mmol).

A una suspensión espesa de 2-(metilamino)-2-oxoetoxicarbamato de terc-butilo (87c, 775 mg, 3,80 mmol) en dioxano anhidro se le añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 12 mmol). Se permitió que agitase la reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 durante 5 h. Se secó por congelación la reacción y se llevó el residuo a trietilamina al 20% en acetato de etilo para neutralizar la sal de HCl. Se agitó la suspensión espesa durante 1 h y se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando una mezcla de 2-(aminooxi)-N-metilacetamida (87c) y sal de cloruro de trietilamonio.

B. Preparación del compuesto 82

Se preparó el compuesto del título 82 mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 68, el acoplamiento de 2-(aminooxi)-N-metilacetamida (87c) fue mediante $Hg(OAc)_2$. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,75 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 3,19 (dd, *J* = 16,67, 9,35 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 16,80, 4,17 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,04 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,71 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{24}FN_7O_3$, 466; hallado, 466.

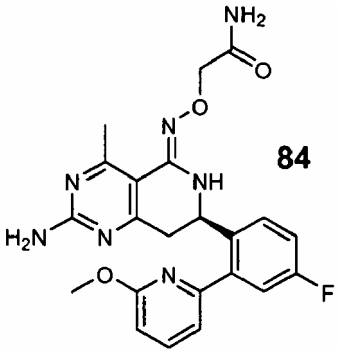
EJEMPLO 88. (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto 83)



83

Se preparó el compuesto del título 83 mediante un procedimiento análogo al ejemplo 87 excepto en que se usó dimetilamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,74 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,69 - 4,81 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,04 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,72, 5,68 Hz, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H). [M+H] calc. para $C_{24}H_{26}FN_7O_3$, 480; hallado, 480.

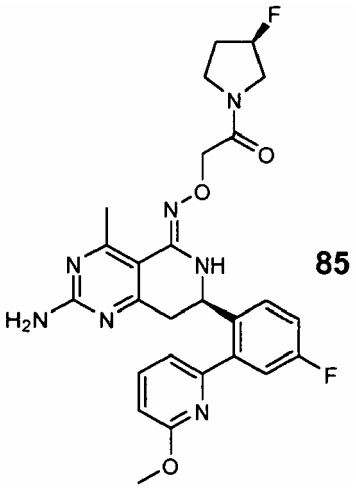
EJEMPLO 89. (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetamida (compuesto 84)



84

Se preparó el compuesto del título 84 mediante un procedimiento análogo al ejemplo 87 excepto en que se usó dimetilamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 2,73 (s, 3 H), 3,09 - 3,23 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{22}H_{22}FN_7O_3$, 452; hallado, 452.

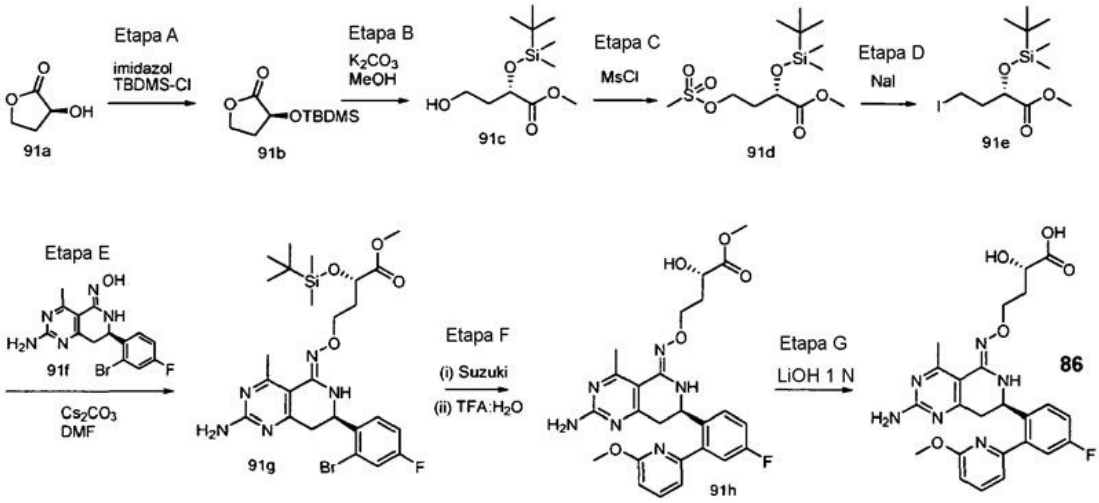
EJEMPLO 90. 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona (compuesto 85)



85

A una disolución de ácido (R,Z)-3-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acético (0,05 mmol, 22,6 mg) en DMF (0,5 ml) se le añadió HBTU (0,075 mmol, 28 mg), Et_3N (0,125 mmol, 17 µl) y (R)-3-fluoropirrolidina (0,06 mmol, 7,5 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. y CL/EM muestra que se completó la reacción. Se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando el compuesto del título (compuesto 85, 13,0 mg, 50%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 2,05 - 2,40 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 3,06 (dd, J=16,93, 10,36 Hz, 1 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 3,39 - 3,62 (m, 4 H) 3,63 - 3,78 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,47 - 4,67 (m, 2 H) 4,87 (dd, J=10,36, 3,03 Hz, 1 H) 5,11 - 5,36 (m, 1 H) 6,69 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=9,35, 2,53 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=8,34 Hz, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$, 524,53; hallado 524,50.

EJEMPLO 91. Ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico (compuesto 86)



Etapa A.

A una disolución de (S)-3-hidroxidihidrofuran-2(3H)-ona (91a, 5 g, 49 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se le añadió imidazol (6,7 g, 98 mmol) y cloruro de TBDMS (8,1 g, 54 mmol) y se agita la reacción durante 3 h. Se diluyó la reacción con dietil éter y se lavó con HCl 1 N 3 veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando (S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (91b) como un aceite transparente (10,6 g, 49 mmol). ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,15 (s, 3 H), 0,18 (s, 3 H), 0,86 - 0,99 (m, 9 H), 2,23 (dq, *J* = 12,63, 8,67 Hz, 1 H), 2,46 (dddd, *J* = 12,63, 7,58, 6,57, 3,28 Hz, 1 H), 2,84 - 3,01 (m, 1 H), 4,20 (td, *J* = 9,16, 6,44 Hz, 1 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H).

Etapa B.

A una disolución de (S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (91b, 6 g, 27,8 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmol). Se puso a reflujo la reacción durante la noche. Se eliminó el metanol a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con H_2O 2 veces y se

secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanoato de metilo (91c, 3,9 g, 15,7 mmol) como un aceite transparente. [M+H] calc. para $C_{11}H_{24}O_4Si$, 249; hallado, 249.

Etapa C.

A una disolución de (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanoato de metilo (91c, 3,9 g, 15,7 mmol) en diclorometano anhidro se le añadió trietilamina, DMAP y cloruro de mesilo. Se permitió que agitase la reacción durante 1,5 h. Se extinguió la reacción con NH_4Cl acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato de metilo (91d, 4,9 g, 15 mmol) como un aceite amarillo. [M+H] calc. para $C_{12}H_{26}O_6SSi$, 327; hallado, 327.

Etapa D.

A una disolución de (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato de metilo (91d, 4,9 g, 15 mmol) en acetona anhidra se le añadió yoduro de sodio (11,5 g, 75 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante 1,5 h. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo en EtOAc 3 veces. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío proporcionando (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-yodobutanoato de metilo (91e, 4,33 g, 12 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,07 - 0,13 (m, 6 H), 0,82 - 0,99 (m, 9 H), 2,09 - 2,32 (m, 2 H), 3,17 - 3,36 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,29 (dd, *J* = 8,08, 4,04 Hz, 1 H).

Etapa E.

A una disolución de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (91e, 150 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol). Se permitió que agitase la mezcla de reacción durante 1 h, tiempo en el que se le añadió (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato de metilo (91f, 220 mg, 0,62 mmol). Se permitió que agitase la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se vertió la reacción sobre hielo para precipitar (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butanoato de metilo (91 g, 244 mg, 0,41 mmol) como un precipitado de color amarillo oscuro. [M+H] calc. para $C_{25}H_{35}BrFN_5O_4Si$, 596; hallado, 596.

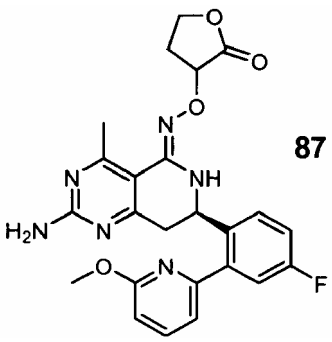
Etapa F.

A una disolución de (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butanoato de metilo (91 g, 244 mg, 0,41 mmol) en DMA se le añadió éster de N-fenildietanolamina del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (488 mg, 1,64 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (66 mg, 0,08 mmol) y Na_2CO_3 2 N (2 ml, 4,1 mmol). Se desgasificó la mezcla resultante con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85ºC durante 14 h. Se permitió que se enfriase la reacción hasta t.a. y se filtró a través de una capa de Celite coronada con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. Se concentró el filtrado proporcionando un residuo negro que se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se secaron las fracciones a vacío proporcionando (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butanoato de metilo. Se llevó directamente este material a dioxano (700 µl) y se trató con TFA:H_2O 1:9 (1 ml) durante 3 h. Se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoato de metilo (91h, 15 mg, 0,03 mmol). [M+H] calc. para $C_{25}H_{27}FN_6O_5$, 511; hallado, 511.

Etapa G.

A una disolución de (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoato de metilo (91h, 15 mg, 0,03 mmol) en dioxano (500 µl) se le añadió LiOH 1 N (74 µl, 0,08 mmol). Se permitió que agitase la reacción durante 3 h, tiempo en el que se diluyó con DMSO:MeOH 1:1 y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Se secaron las fracciones a vacío proporcionando ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico (compuesto 86, 7,1 mg, 0,014 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,86 - 2,08 (m, 1 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 2,70 - 2,87 (m, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80. 9,22 Hz, 1 H), 3,31 - 3,44 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 3 H), 4,10 - 4,32 (m, 3 H), 5,08 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14-7,31 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{24}H_{25}FN_6O_5$, 497; hallado, 497.

<u>EJEMPLO 92.</u> 3-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)ona (compuesto 87)



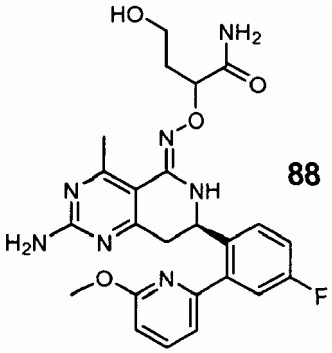
87

A una disolución de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (0,3 mmol, 109 mg) en DMF (2,0 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (0,45 mmol, 146 mg) y 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (0,36 mmol, 33,6 µl). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. y CL/EM muestra que se completó la reacción. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado y se filtró el sólido resultante y se secó proporcionando 3-((Z)-((R)-3-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (105 mg, 78%) como un sólido blanquecino. EM (ES). [M+H] calculado para $C_{18}H_{18}BrFN_5O_3$, 450,05; hallado 450,30.

Se desgasificó con N_2 una mezcla del compuesto resultante (0,2 mmol, 92 mg), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (0,5 mmol, 150 mg), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,02 mmol, 16 mg), Na_2CO_3 ac. 2 N (1,0 mmol, 0,5 ml) y DMA (2,0 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando ácido 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanoico (29 mg, 29%) como un sólido marrón. EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{26}FN_6O_5$, 497,19; hallado 497,00.

Se disolvió el compuesto resultante en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0ºC. Se le añadió N-metilmorfolina (0,15 mmol, 16,5 µl) y cloroformiato de isobutilo (0,1 mmol, 15,5 µl) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando el compuesto del título 3-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)ona (5 mg, 21%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,52 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H) 2,66 (s. a., 3 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,27 (s. a., 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,19 - 4,29 (m, 1 H) 4,34-4,45 (m, 1 H) 4,73 - 4,91 (m, 2 H) 6,67 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J*=6,57 Hz, 1 H) 7,00 - 7,15 (m, 2 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{24}FN_6O_4$, 479,47; hallado 479,40.

<u>EJEMPLO 93.</u> 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanamida (compuesto 88)

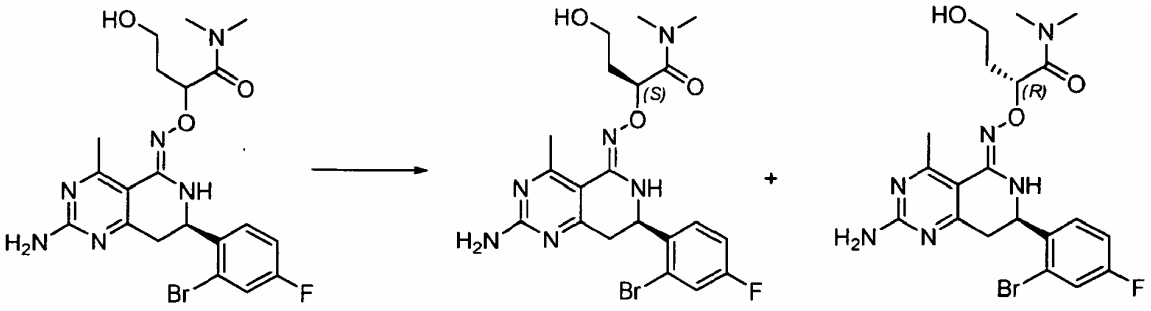


88

Se disolvió 3-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)ona (14,3 mg, 0,03 mmol) en disolución de NH_3 7 N-MeOH y se agitó durante la noche en un tubo sellado. Se eliminó el disolvente y se secó el residuo proporcionando el compuesto del título 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanamida (13,2 mg, 89%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,83 - 2,16 (m, 2 H) 2,58 (d, *J*=6,06 Hz, 3 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,07 - 3,25 (m, 1 H) 3,70 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,90 (d, *J*=11,37 Hz, 3 H) 4,54 (td, *J*=7,83, 5,05 Hz, 1 H) 4,97 - 5,17 (m, 1 H) 6,69 - 6,85 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=7,71, 2,40 Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 2 H) 7,57 - 7,72 (m, 1 H) 7,76 (dd, *J*=15,03, 6,69 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_27FN7O_4$, 496,50; hallado 496,40.

<u>EJEMPLO 94.</u> 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-

iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 89) y separación quiral



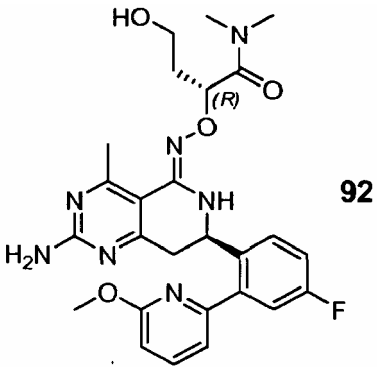
89 **90** **91**

A una disolución de 3-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)-ona (310 mg, 0,668 mg) en THF (2 ml) se le añadió N,N-dimetilamina (disolución 2,0 M en MeOH, 0,86 ml, 1,72 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente y se purificó mediante CL/EM proporcionando el compuesto del título 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (89, 80 mg, 24%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,63 (d, *J*=2,78 Hz, 3 H) 2,84 - 2,99 (m, 1 H) 3,01 (d, *J*=3,28 Hz, 3 H) 3,08 - 3,25 (m, 4 H) 3,61 - 3,93 (m, 2 H) 4,99 (dddd, *J*=15,03, 4,86, 2,59, 2,27 Hz, 1 H) 5,09 - 5,23 (m, 3 H) 5,91 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 6,98 - 7,14 (m, 1 H) 7,33 (ddd, *J*=7,89, 4,99, 2,53 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{25}BrFN_6O_3$, 495,34; hallado 495,30.

Se separó 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (89) en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) en las siguientes condiciones.

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 10 mm, 5 µm
- Fase móvil:
- A: CO_2 (1)
- B: *i*-PrOH
- Condición de gradiente: *i*-PrOH al 25%
- Tiempo de ejecución: 8 min
- Velocidad de flujo: 50 ml/min
- Volumen de inyección: 2000 µl

<u>EJEMPLO 95.</u> Síntesis de (R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 92)

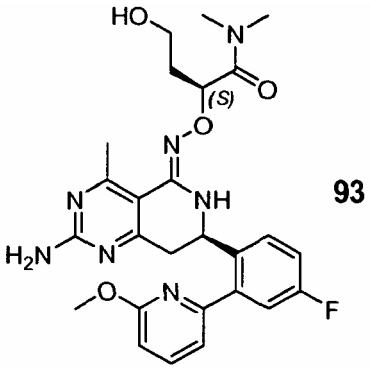


92

Se desgasificó con N_2 una mezcla de (R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (31 mg, 0,063 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-

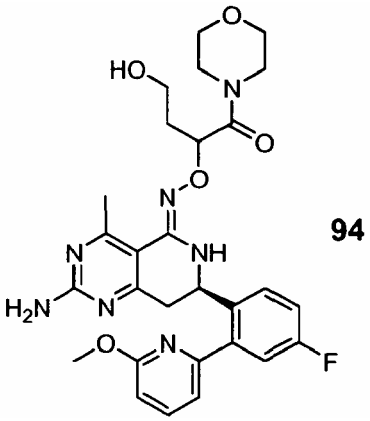
fenil]-1,3,6,2-dioxazaborocano (93 mg, 0,313 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9,16 mg, 0,013 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 N (0,156 ml, 0,313 mmol) y DMA (2,0 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando (R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (92, 14,4 mg, 43,9%) como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,08 - 2,16 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,02 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,16 - 3,33 (m, 1 H) 3,62 - 3,81 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,94 (ddd, *J*= 10,04, 3,98, 0,88 Hz, 1 H) 5,03 (t, *J*=6,19 Hz, 1 H) 5,27 (s. a., 2 H) 5,79 (s, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,34, 0,76 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J*=7,33, 0,76 Hz, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,65 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}FN_7O_4$, 524,56; hallado 524,40.

EJEMPLO 96. (S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 93)



Se desgasificó con N_2 una mezcla de (S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (26 mg, 0,052 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenilo 1,3,6,2-dioxazaborocano (78 mg, 0,262 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (7,68 mg, 0,01 mmol), Na_2CO_3 ac. 2 N (0,131 ml, 0,262 mmol) y DMA (2,0 ml) y se calentó a 85ºC durante 4 h. Se enfrió hasta t.a., se filtró a través de Celite y se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando (S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (93, 10,3 mg, 37%) como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 3,01 - 3,07 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 3,30 (ddd, *J*=16,42, 3,79, 1,52 Hz, 1 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,90 (dd, *J*=10,74,3,66 Hz, 1 H) 5,12 (t, *J*=6,32 Hz, 1 H) 5,26 (s. a., 1 H) 5,78 (s, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,34, 0,76 Hz, 1 H) 7,02 (dd, *J*=7,20, 0,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,65 (dd, *J*=8,34, 7,07 Hz, 2 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}B_{31}FN_7O_4$, 524,56; hallado 524,40.

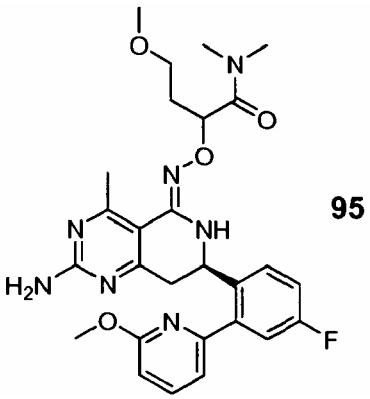
EJEMPLO 97. 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona (compuesto 94)



A una disolución de 3-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3H)ona (12,0 mg, 0,025 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió morfolina (5,52 µl, 0,063 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se eliminó el disolvente y se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando el compuesto del título 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona (94, 5,7 mg, 40%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,79 - 2,03 (m, 2 H) 2,57 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H) 2,99 (ddd, *J*=16,86, 8,72, 8,53 Hz, 1 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 4 H) 3,46 - 3,55 (m, 4 H)

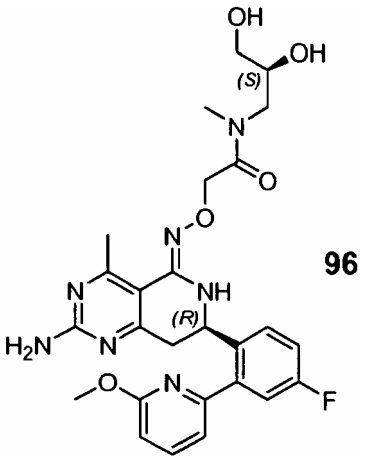
3,57 - 3,62 (m, 2 H) 3,81 (d, *J*=5,81 Hz, 3 H) 4,95 (ddd, *J*=19,45, 8,84, 4,80 Hz, 1 H) 5,00 - 5,06 (m, 1 H) 6,70 (dd, *J*=7,58, 6,06 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J*=6,57 Hz, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,54 (ddd, *J*=19,20, 8,34, 5,81 Hz, 1 H) 7,67 (td, *J*=7,83, 4,80 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{28}H_{33}FN_7O_5$, 566,59; hallado 566,50.

EJEMPLO 98. 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-metoxi-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 95)



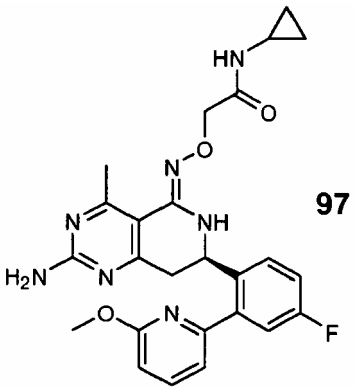
A una disolución de 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida (0,03 mmol, 16 mg) en THF (2 ml) se le añadió NaH al 50% (0,034 mmol, 1,65 mg) a 0ºC bajo atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se le añadió sulfato de dimetilo (4,08 µl, 0,043 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h. Se extinguió con MeOH (1 ml) y se purificó mediante CL/EM proporcionando el compuesto del título 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-metoxi-N,N-dimetilbutanamida(95, 3,6 mg, 25%) como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,06 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 2,83 (d, *J*=10,61 Hz, 3 H) 3,05 (d, *J*=7,58 Hz, 3 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,20 (d, *J*=4,80 Hz, 3 H) 3,31 - 3,39 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,87 (d, *J*=3,79 Hz, 3 H) 4,80 - 4,93 (m, 1 H) 5,06 - 5,22 (m, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,44 (ddd, *J*=14,34, 8,91, 5,81 Hz, 1 H) 7,85 (td, *J*=7,83, 3,28 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{27}H_{33}FN_7O_4$, 538,58; hallado 538,40.

EJEMPLO 99. Síntesis de 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N-((S)-2,3-dihidroxipropil)-N-metilacetamida (compuesto 96)



^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,57 (d, *J* = 5,31 Hz, 3 H), 2,89 - 3,21 (m, 5 H), 3,34 - 3,65 (m, 4 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,55 - 4,77 (m, 4 H), 5,01 (dt, *J* = 9,16, 4,64 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,67 (dd, *J* = 8,21, 5,68 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN_7O_5$, 540; hallado, 540.

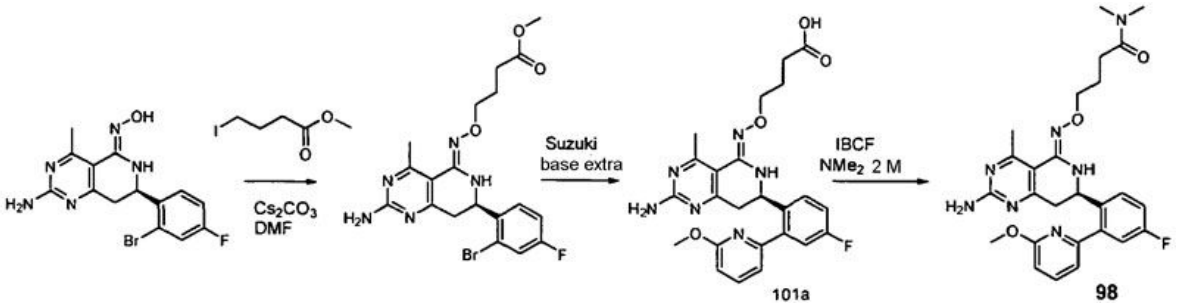
EJEMPLO 100. Síntesis de (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-ciclopropilacetamida (compuesto 97)



97

Se preparó el compuesto del título 97 mediante un procedimiento análogo al ejemplo 87 excepto en que se usó ciclopropanamina. ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,43 - 0,53 (m, 2 H), 0,68 - 0,79 (m, 2 H), 2,67 (dt, *J* = 7,33, 3,41 Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 3,09 - 3,21 (m, 1 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,29 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,69 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{26}FN_7O_3$, 492; hallado, 492.

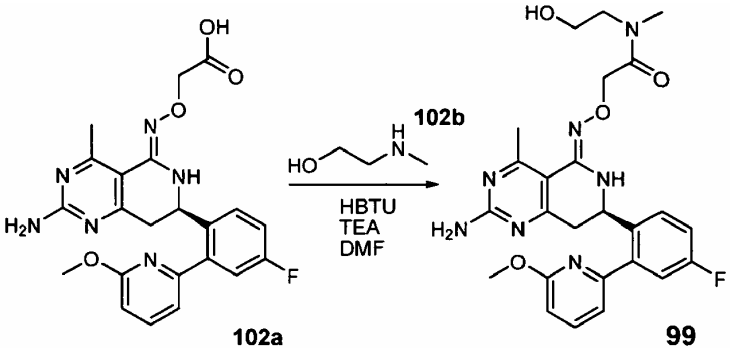
EJEMPLO 101. Síntesis de (R,Z)-4-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilbutanamida (compuesto 98)



Se enfrió bruscamente una disolución de ácido (R,Z)-4-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)butanoico (101a, 26 mg, 0,054 mmol) en THF anhidro en un baño de hielo y se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina (9 µl, 0,081 1 mmol) y cloroformiato de isobutilo (7,7 µl, 0,060 mmol). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de N_2 durante 20 min. Se añadió una disolución al 33% en peso de dimetilamina en metanol (54 µl, 0,11 mmol) a la reacción que se permitió posteriormente que se calentara hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se eliminó el THF a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con H_2O 2 veces y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa proporcionando (R,Z)-4-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilbutanamida (98, 6,4 mg, 0,0126 mmol).

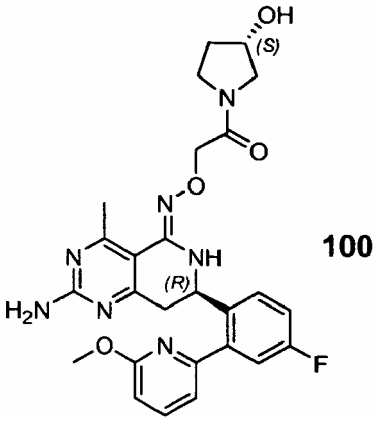
^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 2,46 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,25 (dd, *J* = 16,55, 4,67 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 8,59, 4,55 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m. 2 H), 7,59 (dd, *J* = 8,46, 5,68 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; hallado, 508.

EJEMPLO 102. Síntesis de (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida (compuesto 99)



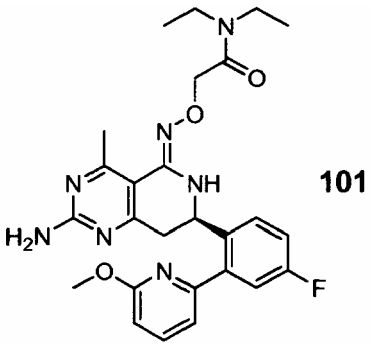
A una disolución de ácido (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acético (102a, 43 mg, 0,095 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (72 mg, 0,19 mmol), trietilamina (53 µl, 0,39 mmol) y finalmente 2-(metilamino)etanol (102b, 16 µl, 0,19 mmol). Se permitió que agitase la reacción bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DMSO:MeOH 1:1 y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con NH_4HCO_3/ACN/H_2O. Se precipitó el compuesto del título (compuesto 99, 11 mg, 0,022 mmol) a partir de las fracciones de HPLC como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,57 (d, *J*= 4,04 Hz, 3 H), 2,86 - 3,21 (m, 5 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,69 - 4,82 (m, 2 H), 5,01 (dt, *J* = 9,09, 4,29 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{28}FN_7O_4$, 510; hallado, 510.

EJEMPLO 103. Síntesis de 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona (compuesto 100)



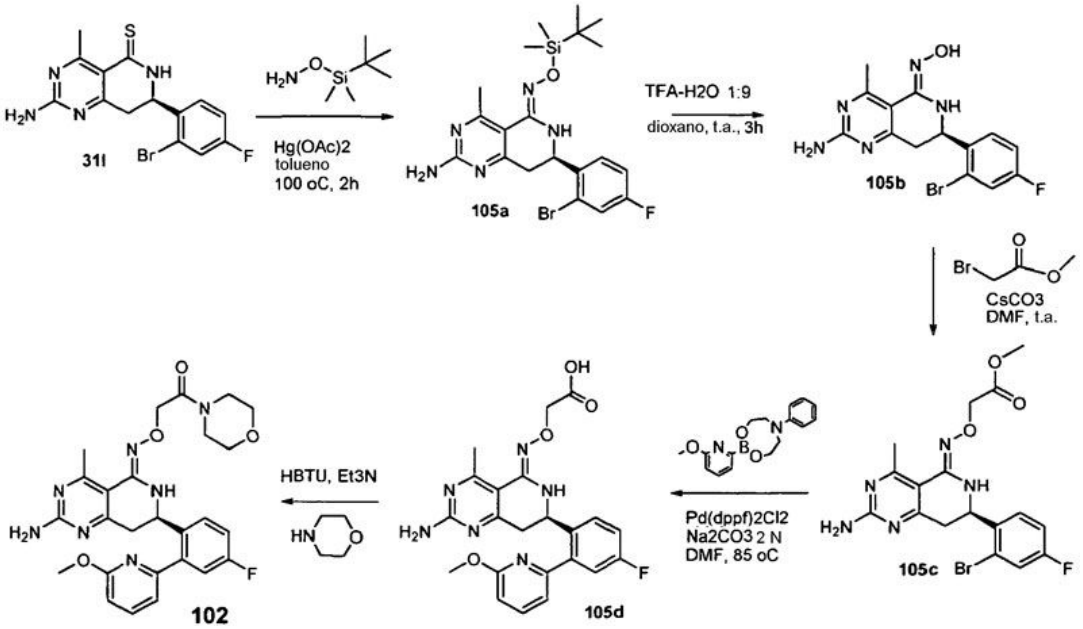
Se preparó el compuesto del título 100 mediante un procedimiento análogo al ejemplo 102 excepto en que se usó (S)-pirrolidin-3-ol. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,82 - 2,13 (m, 2 H), 2,57 (d, *J* = 3,03 Hz, 3 H), 2,95 (ddd, *J* = 16,23, 8,91, 3,92 Hz, 1 H), 3,09 - 3,22 (m, 2 H), 3,38 - 3,54 (m, 2 H), 3,54 - 3,74 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 4,55 - 4,73 (m, 2 H), 4,96 - 5,08 (m, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,64 (dt, *J* = 8,53, 5,84 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{28}FN_7O_4$, 522; hallado, 522.

EJEMPLO 104. Síntesis de (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dietilacetamida (compuesto 101)



Se preparó el compuesto del título 101 mediante un procedimiento análogo al ejemplo 102. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 1,12 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,15 - 1,26 (m, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 3,17 (dd, *J* = 16,80, 9,47 Hz, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 5 H), 3,89 (s, 3 H), 4,65 - 4,81 (m, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 9,47, 4,17 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,70 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; hallado, 508.

EJEMPLO 105. Síntesis de (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (compuesto 102)



A. O-terc-butildimetilsilil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105a)

Se calentó una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (31l, 366 mg, 1,0 mmol), O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina (588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAC)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) a 100ºC durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y se trituró el residuo oleoso resultante con metanol seco proporcionando un sólido de color amarillo pálido. Se filtró y se secó proporcionando O-terc-butildimetilsilil-oxima de ((R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105a, 384 mg, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J*= 16-42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J*= 16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J*=7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,72, 5,94 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; hallado 480,30.

B. Oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105b)

A una disolución de O-terc-butildimetilsilil-oxima de ((R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105a, 384 mg, 0,8 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió TFA-H_2O 1:9 y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se filtró el sólido resultante y se lavó con dioxano. Se secó el sólido resultante proporcionando oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidro pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105b, 206 mg, 70%) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J*=15,92, 4,55 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J*=16,04, 5,94 Hz, 1 H) 4,90 (q, *J*=4,97 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,57 (ddd, *J*=8,34, 1,64, 1,39 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{14}H_{14}BrFN_5O$, 366,03; hallado 366,20.

C. (R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4 fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetato de metilo (105c)

A una disolución de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (105c, 150 mg, 0,4 mmol) en DMF seca (1 ml) se le añadió $CsCO_3$ (195 mg, 0,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se le añadió 2-bromoacetato de metilo (45 µl, 0,48 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. CL/EM muestra que se completó el material de

partida. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado y se filtró el sólido resultante y se lavó con agua fría. Se secó el sólido resultante proporcionando (R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetato de metilo (105c, 172 mg, 99%) como un sólido de color marrón claro. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,12 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,57 (s, 2 H) 4,96 (ddd, *J*=8,40, 4,48, 1,77 Hz, 1 H) 7,01 (td, *J*=8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,84, 5,81 Hz, 0 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{17}H_{18}BrFN_5O_3$, 438,05; hallado 438,00.

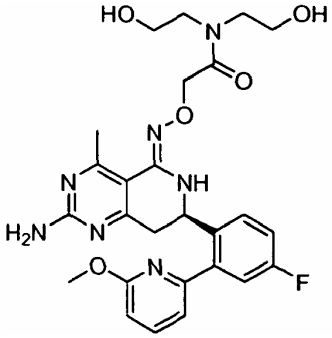
D. Ácido (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acético (105d)

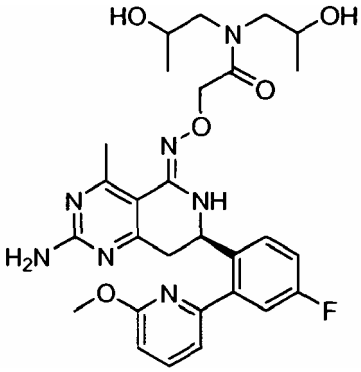
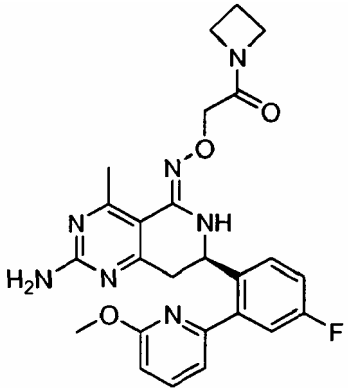
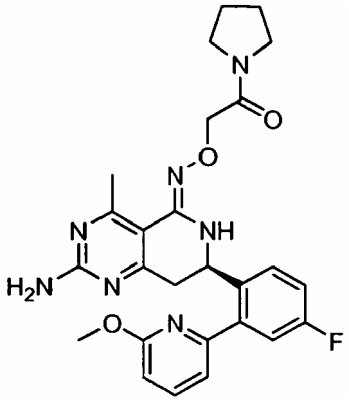
Se desgasificó con N_2 una mezcla de (R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetato de metilo (105c, 175 mg, 0,4 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (298 mg, 1,0 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (32,5 mg, 0,04 mmol), Na_2CO_3 2 N (1,0 ml, 2,0 mmol) en DMA (3 ml) y se calentó a 85ºC durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un aceite marrón que se purificó mediante CL/EM preparativa proporcionando ácido (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acético (105d, 56 mg, 31%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,79 (s, 3 H) 3,16 (dd, *J*=17,05, 10,48 Hz, 1 H) 3,45 (dd, *J*=17,05, 3,92 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,59 (d, *J*=3,03 Hz, 2 H) 4,96 (dd, *J*=10,36, 3,79 Hz, 1 H) 5,90 (s a, 1 H) 6,76 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J*=9,09, 2,78 Hz, 1 H) 7,19 (td, *J*=8,34, 2,78 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}FN_6O_4$, 453,16; hallado 453,30.

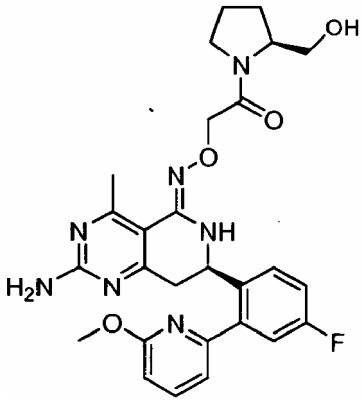
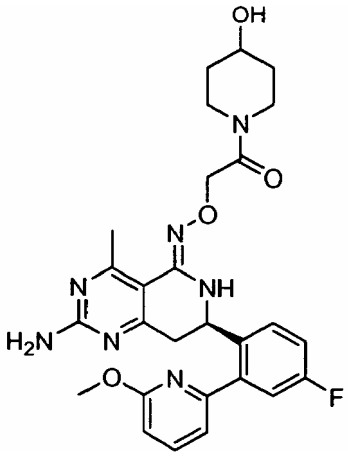
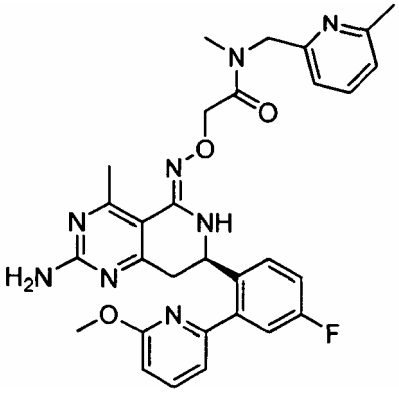
E. (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (compuesto 102)

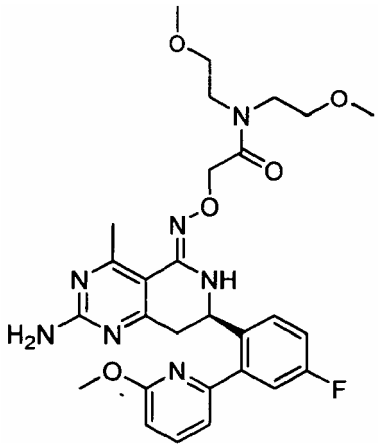
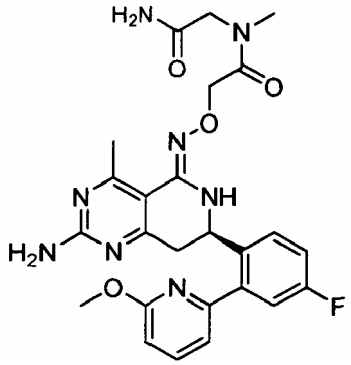
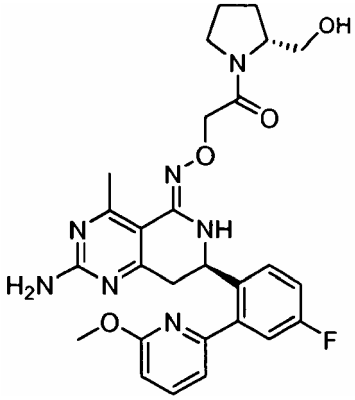
A una disolución de ácido (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acético (105d, 0,05 mmol, 22,6 mg) en DMF (0,5 ml) se le añadió HBTU (0,075 mmol, 28 mg), Et_3N (0,125 mmol, 17 µl) y morfolina (0,1 mmol, 8,3 µl). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. y CL/EM muestra que se completó la reacción. Se purificó mediante CL/EM prep. proporcionando el compuesto del título (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (102, 5,7 mg, 22%) como un sólido blanquecino. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,83 (s, 3 H) 3,15 (dd, *J*=17,31, 10,23 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,63 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,65 - 3,71 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 4,97 (dd, *J*=10,36, 3,79 Hz, 1 H) 5,96 (s. a., 1 H) 6,77 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J*=9,35, 2,78 Hz, 1 H) 7,19 (td, *J*=8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,84, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,34, 7,33 Hz, 1 H). EM (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}FN_7O_4$, 522,22; hallado 522,00.

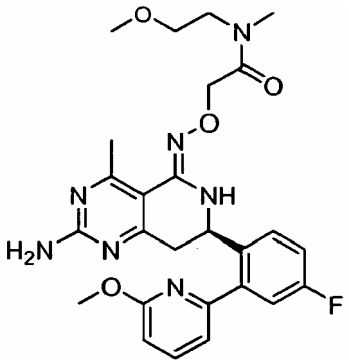
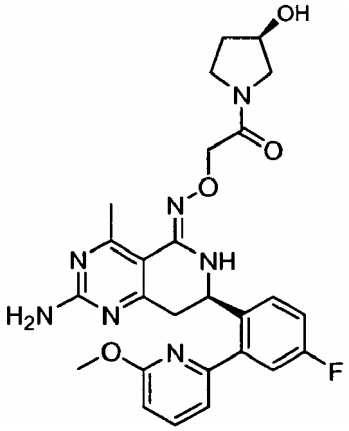
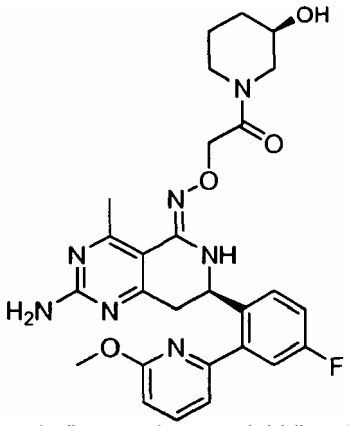
Se usaron los esquemas de reacción dados a conocer en el ejemplo anterior para preparar prepare los compuestos indicados en la siguiente tabla:

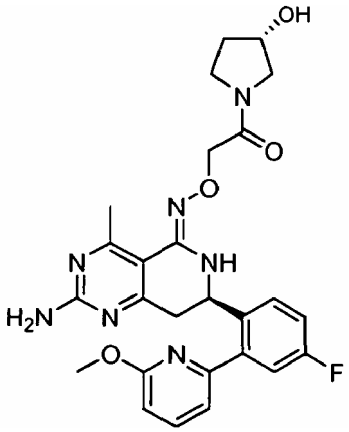
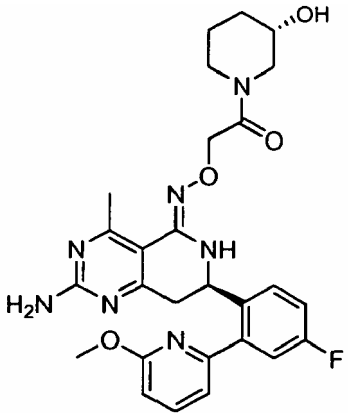
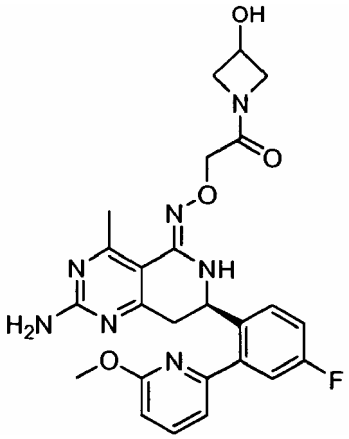
N.º de comp.	Estructura y nombre	PM	M+H observado
103	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida	539,6	540

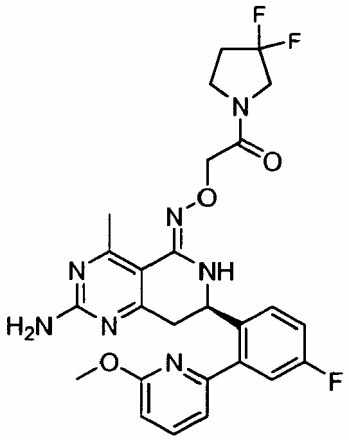
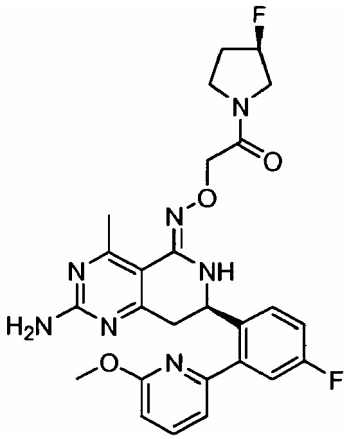
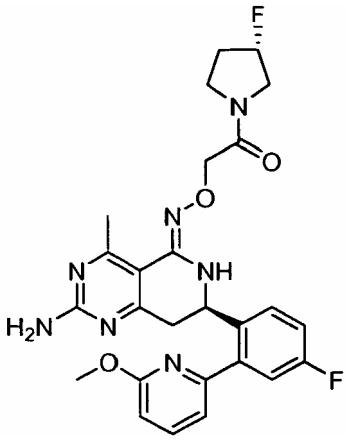
104	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N-bis(2-hidroxipropil)acetamida	539,6567,6	568
105	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona	491,5	492
106	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	505,5	506

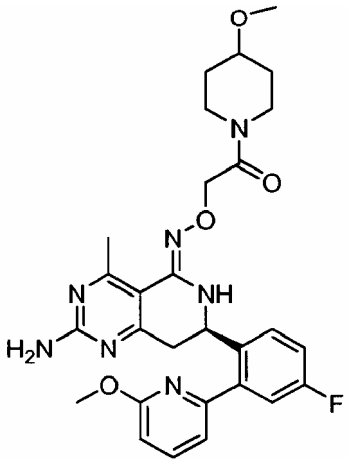
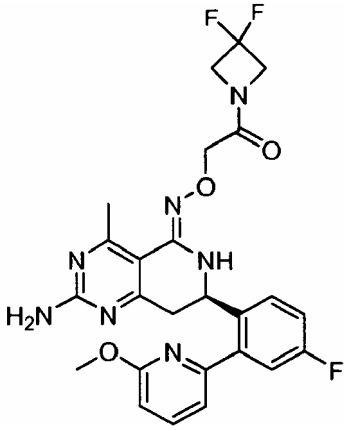
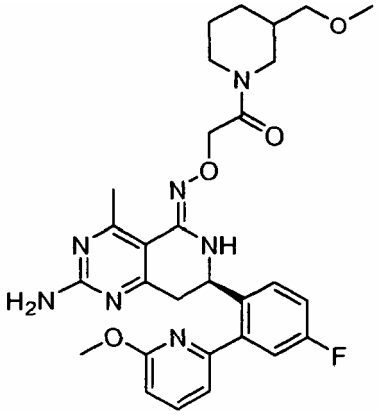
107	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536
108	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536
109	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimdin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)acetamida	570,6	571

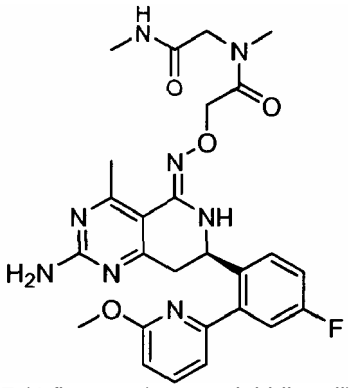
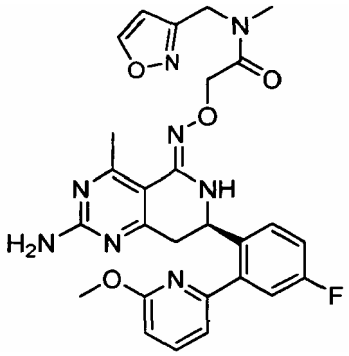
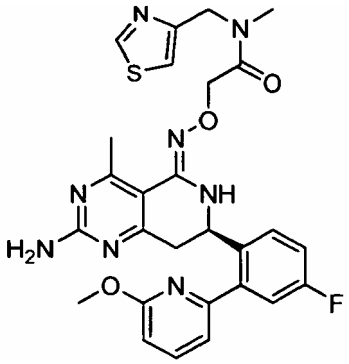
110	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida	567,6	568
111	 (R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin)-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida	522,5	523
112	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536

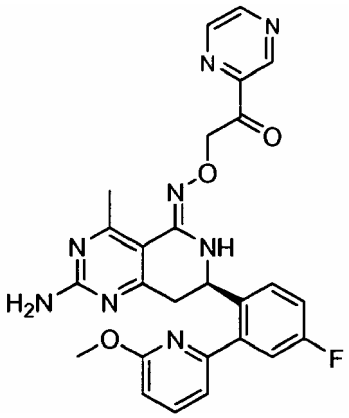
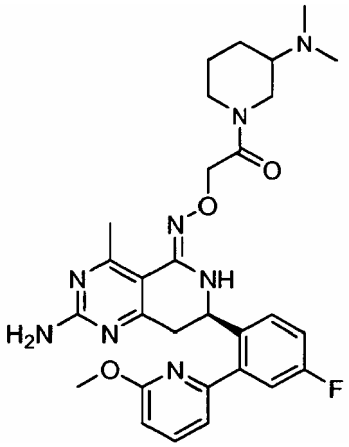
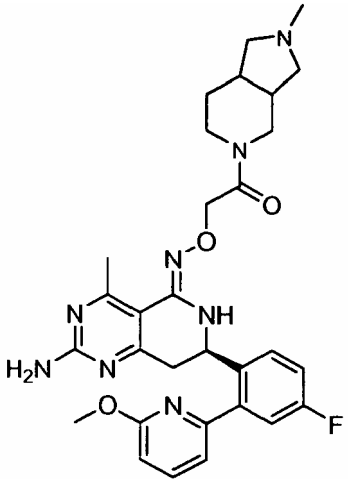
113	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida	523,6	524
114	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	521,5	522
115	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536

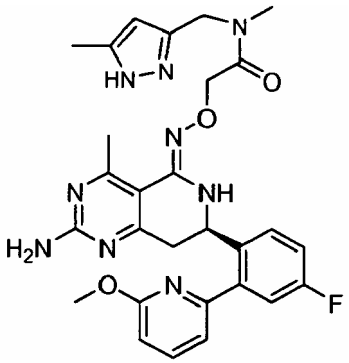
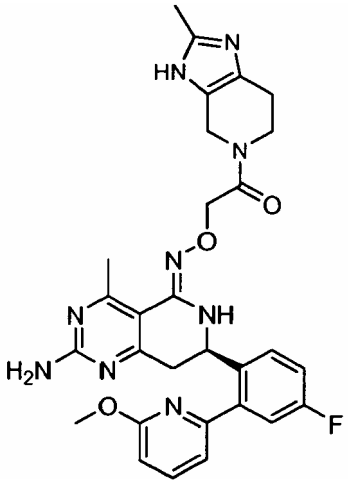
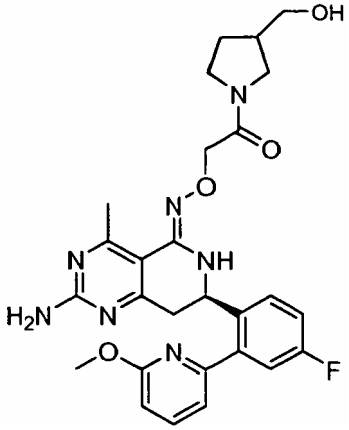
116	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	521,5	522
117	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536
118	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	507,5	508

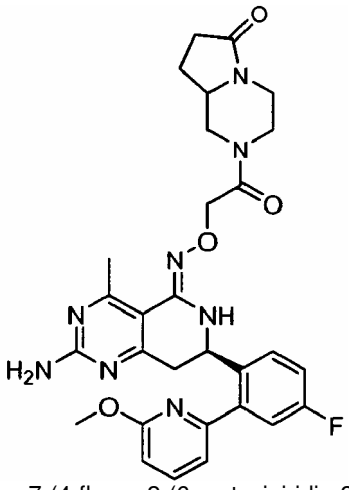
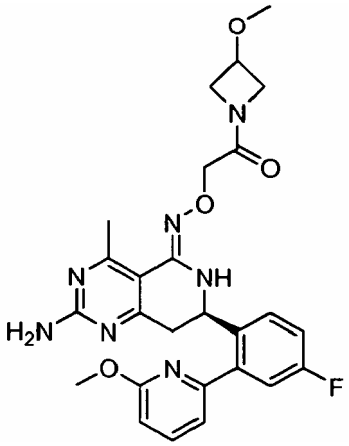
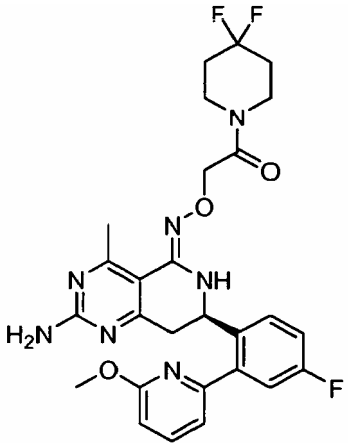
119	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona	541,5	542
120	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona	523,5	524
121	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona	523,5	524

122	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona	549,6	550
123	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona	527,5	528
124	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)etanona	563,6	564

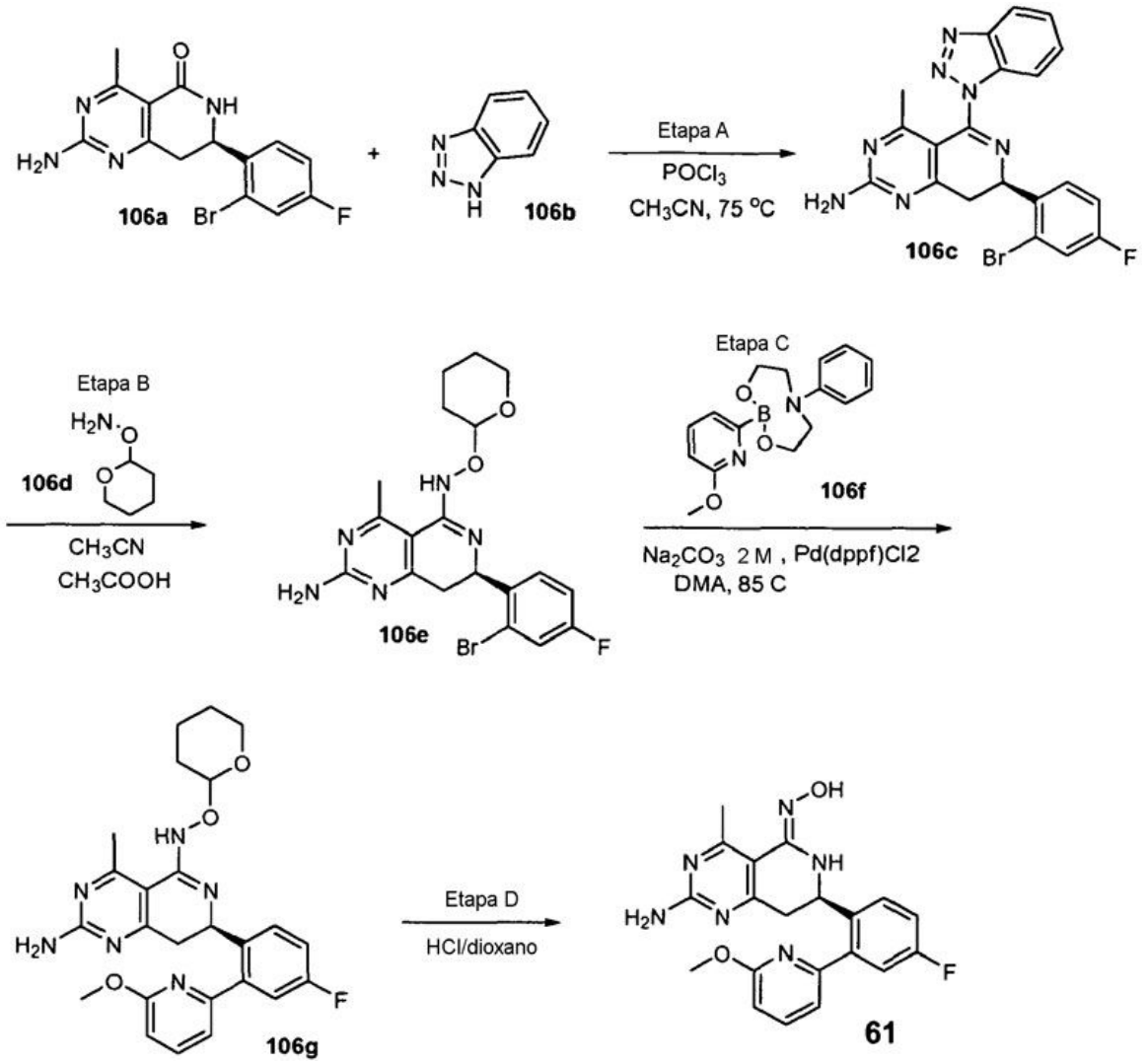
125	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida	536,6	537
126	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilacetamida	546,6	547
127	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(tiazol-4-ilmetil)acetamida	562,6	563

128	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona	557,6	558
129	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona	562,6	563
130	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH-il)etanona	574,6	575

131	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida	559,6	560
132	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-etanona	571,6	572
133	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536

134	 2-(2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona	574,6	575
135	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona	521,5	522
136	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona	555,6	556

EJEMPLO 106. Síntesis alternativa de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 61)



Etapa A. Síntesis de (R)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (compuesto 106c)

En un matraz de fondo redondo de 2 bocas bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (106a, 1,00 g, 2,85 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (106b, 0,678 g, 5,70 mmol) y acetonitrilo anhidro (14 ml). Se le añadió lentamente tricloruro de fosforilo (0,796 ml, 8,54 mmol) a la mezcla y se calentó la reacción en un baño de aceite a 75ºC durante 18 horas. Mediante CL/EM quedaba aproximadamente el 7-10% del compuesto 1 sin reaccionar. Se concentró la mezcla de reacción, luego se diluyó con 80 ml de acetato de etilo y se añadió la mezcla resultante lentamente a 40 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se repartieron las fases. Se lavó la fase acuosa una vez más con 40 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un sólido de color marrón claro amarillento, 1,72 g, que contenía aproximadamente 0,37 g de benzotriazol en exceso. Se llevó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación. EM (ES) [M+H] calc. para $C_{20}H_{15}BrFN_7$, 452; hallado, 452,3-454,3. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,96 (s, 3 H), 2,74 (dd, *J* = 16,42, 14,91 Hz, 1 H), 3,13 (dd, *J* = 16,55, 4,17 Hz, 1 H), 5,20 (dd, *J* = 14,91, 4,04 Hz, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,21, 2,65 Hz, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,84, 6,06 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J*= 9,35 Hz, 2 H).

Etapa B. Síntesis de (7R)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (compuesto 106e)

Se combinaron (R)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (1,13 g, 2,50 mmol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,322 g, 2,75 mmol) en 15 ml de acetonitrilo. Luego se le añadió acético ácido (0,858 ml, 15,0 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Al día siguiente, la reacción era completa y se concentró a vacío y luego se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, SiO_2, gradiente de acetato de etilo al 30-100%/hexano. Se obtuvieron 0,838 g del compuesto 5, rendimiento del 74,5%. EM (ES) [M+H] calc. para $C_{19}H_{21}BrFN_5O_2$, 450; hallado, 450,3-452,3. ^{1}H-

RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 1,45 - 1,97 (m, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 2,91 (ddd, *J* = 16,17, 10,86, 7,83 Hz, 1 H), 3,05 - 3,26 (m, 1 H), 3,58 - 3,71 (m, 1 H), 3,86 - 4,08 (m, 1 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 5,25 (dd, *J* = 5,81, 2,27 Hz, 1 H), 5,63 (d, *J* = 4,04 Hz, 2 H), 5,79-5,88 (d, *J* = 36 Hz, 1 H), 6,93 - 7,11 (m, *J* = 16,07, 8,19, 8,19, 2,65 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,35-7,44 (ddd, *J* = 36 Hz, 1 H).

Etapa C. Síntesis de (7R)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (compuesto 106g)

Se combinaron (7*R*)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,838 g, 1,86 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,33 g, 4,47 mmol), disolución 2 M de carbonato de sodio (3,72 ml, 7,44 mmol) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) y luego se purgó la mezcla con nitrógeno durante 5 minutos. Luego se le añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II)-diclorometano (0,136 g, 0,186 mmol) y se calentó la reacción en un baño de aceite a 85ºC durante la noche. Al día siguiente, se diluyó la reacción con 80 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un producto bruto que luego se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, SiO_2, gradiente de acetato de etilo al 20-100%/hexano dando un sólido blanco, 1,11 g de producto, contaminado con la impureza de masa 182 (subproducto del éster borónico, compuesto 6). EM (ES) [M+H] calc. para $C_{25}H_{27}FN_6O_3$, 479; hallado, 479,4.

Etapa D. Síntesis de oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 61)

Se disolvió (7*R*)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,891 g, 1,86 mmol) en 10 ml de dioxano. Luego se añadió lentamente 4 M de HCl en dioxano (1,86 ml, 7,45 mmol) a la disolución con agitación anterior. Después de añadirse todo el HCl, se formó un sólido amarillo en el fondo del matraz de reacción. Se permitió que avanzara la desprotección durante 30 minutos, luego se decantó el sobrenadante. Se añadió diclorometano para lavar el sólido, luego se decantó. Se repitió este proceso unas cuantas veces. No se halló producto en los lavados de dioxano y diclorometano. Luego se purificó el producto sólido con cromatografía en columna ultrarrápida, SiO_2, gradiente de metanol al 2-15%/cloroformo dando 0,404 g de producto, rendimiento del 63,5% a lo largo de 2 etapas. EM (ES) [M+H] calc. para $C_{20}H_{19}FN_6O_2$, 395; hallado, 395,3. ^{1}H-RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 2,60 (s, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H),3,29-3,34 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 5,45 (s. a., 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

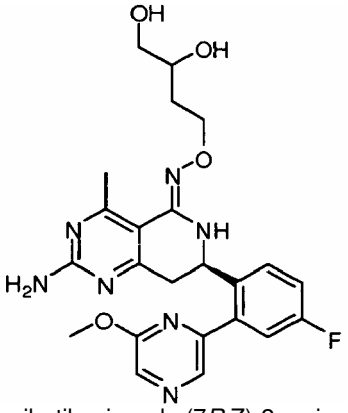
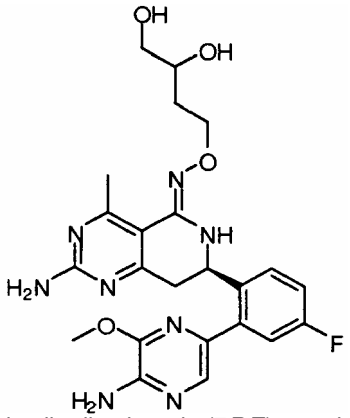
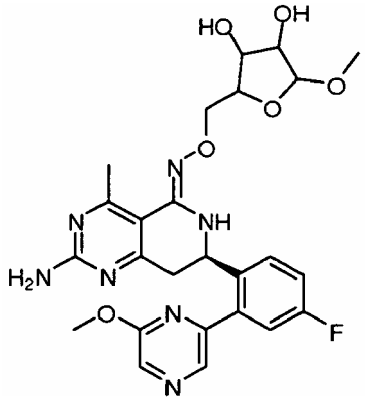
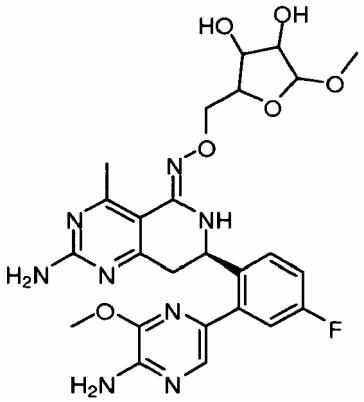
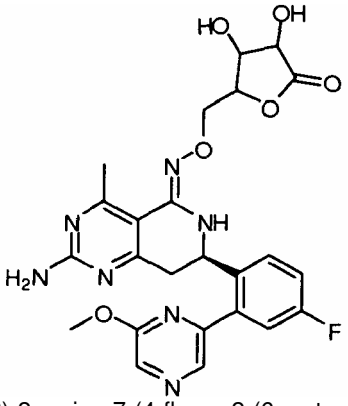
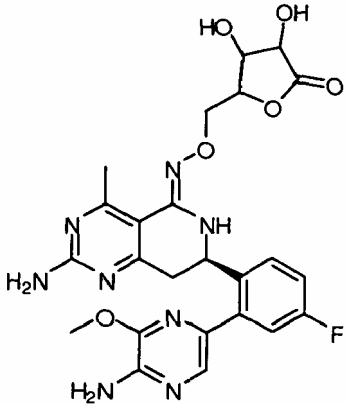
EJEMPLO 107. Preparación de forma A de benzoato de O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

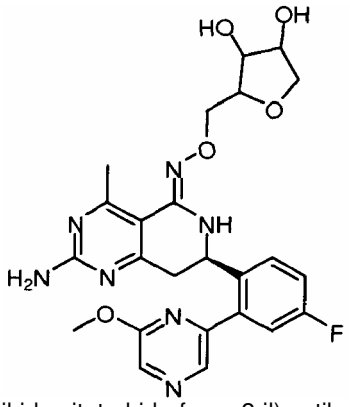
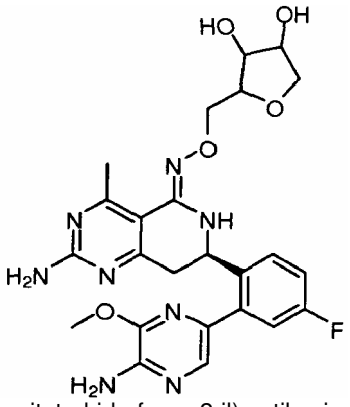
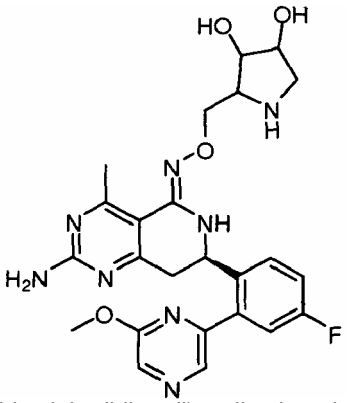
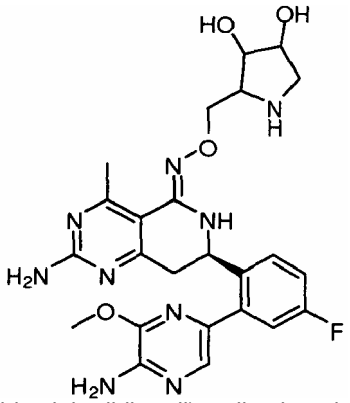
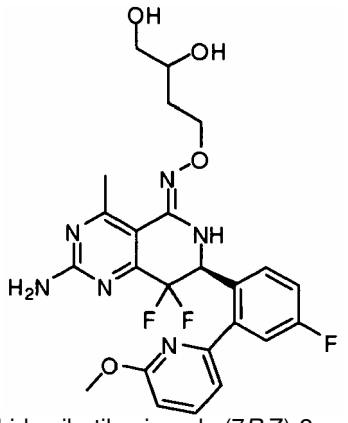
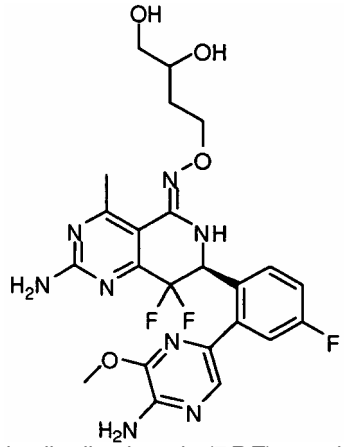
Se pesó O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (compuesto 37, 20 mg, un polvo blanco) en un recipiente de reacción equipado con una barrita de agitación magnética. Se añadieron cloroformo (5 ml) y ácido benzoico en 1,4-dioxano (340 µl, 0,124 mol/l) y se enfrió la mezcla de reacción a 5ºC. Se evaporó el disolvente con una corriente suave de nitrógeno, proporcionando una pasta.

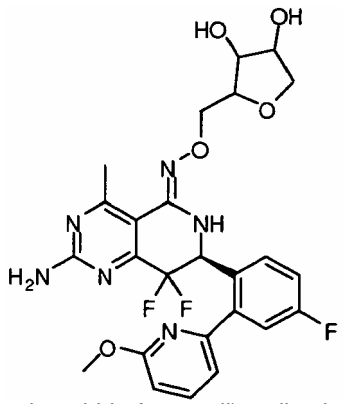
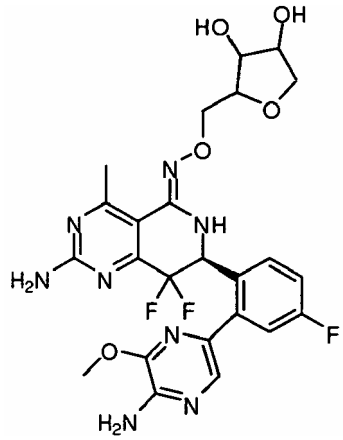
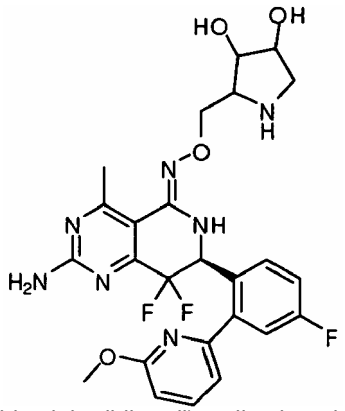
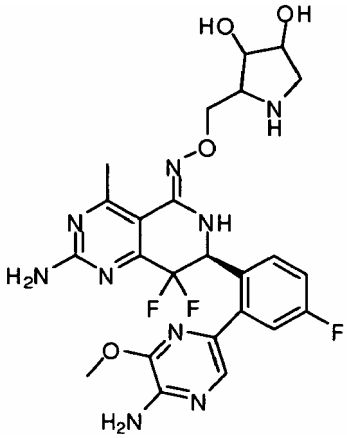
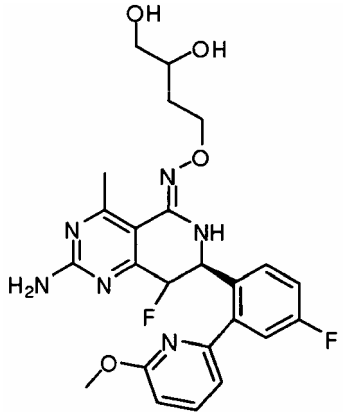
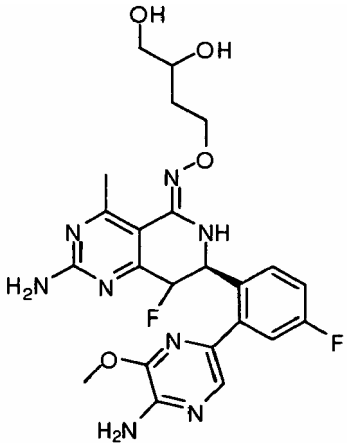
Se añadió acetona (2,5 ml) al residuo. Se sonicó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución. Se le añadió heptano (1 ml) y se enfrió la mezcla de reacción a 5ºC. Se evaporó el disolvente con una corriente suave de nitrógeno produciendo un sólido.

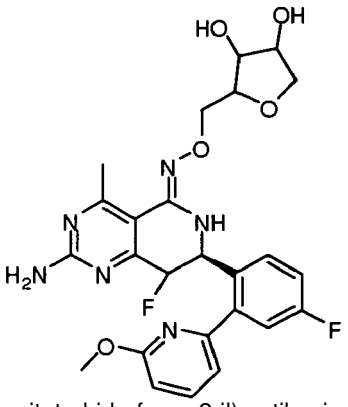
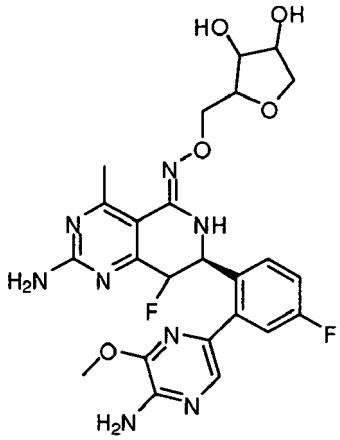
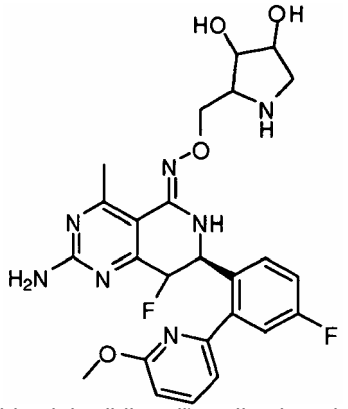
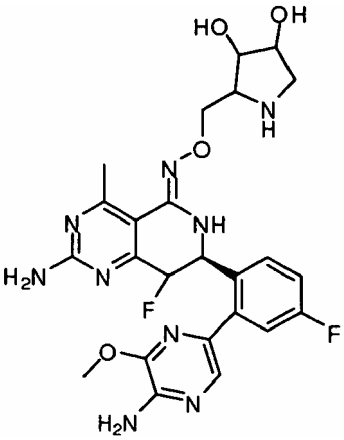
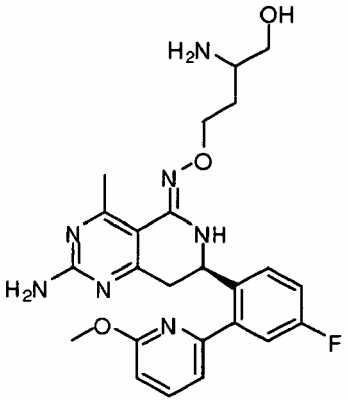
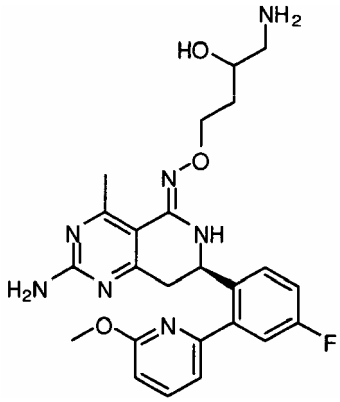
Se caracterizó el sólido residual mediante difracción de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría. La figura 2 muestra el difractograma de difracción de rayos X de polvo, que contiene líneas diferenciadas características de un producto cristalino. La figura 3 muestra un termograma de DSC que muestra una endoterma que se inicia a 128ºC. El sólido presenta un punto de fusión de 128ºC.

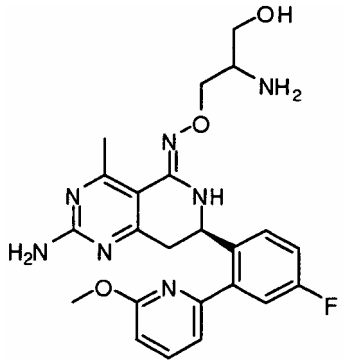
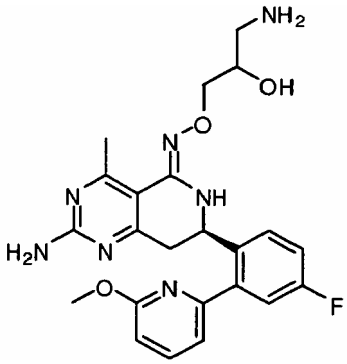
Además, pueden usarse los esquemas de reacción anteriores y variaciones de los mismos para preparar los siguientes compuestos. Se entiende que se pretende que la mención de un compuesto abarque todos los posibles estereoisómeros diferentes.

 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona	 5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona

 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirinidin-5(6H)-ona

 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7*S*,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona
 O-3-amino-4-hidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-4-amino-3-hidroxibutil-oxima de (7*R*,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

 O-2-amino-3-hydroxypropiloxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona	 O-3-amino-2-hidroxipropiloxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6- metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

EJEMPLO A. Ensayos biológicos

1. Ensayo de unión enzimática (polarización por fluorescencia) para inhibidores de HSP90

a. Preparación de la proteína HSP90α

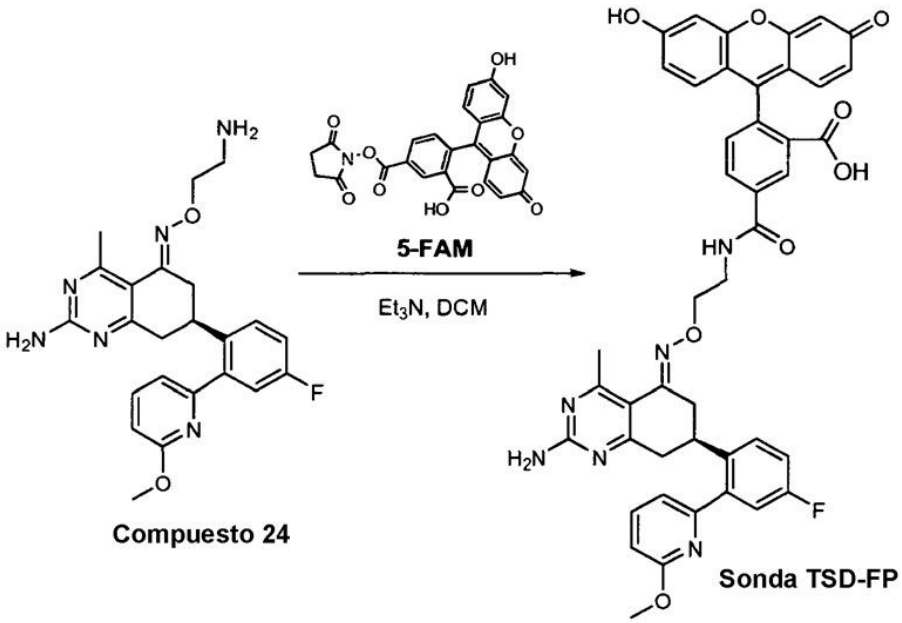
este ejemplo describe la clonación, expresión y purificación de una proteína que comprende el dominio N-terminal de HSP90α. Debe observarse que una variedad de otros sistemas de expresión y huéspedes también son adecuados para la expresión de tal proteína, tal como apreciaría fácilmente un experto en la técnica.

La secuencia de HSP90α de tipo natural humana se conoce bien en la técnica; véase, Chen B. *et al.* Genomics 2005 86:627-637. El gen que codifica para HSP90α puede aislarse de ARN, ADNc o bibliotecas de ADNc. En este caso, se aisló el gen que codifica para los residuos 9-236 del clon de IMAGE 5270926 de HSP90α (ATCC). Se clonó esta parte del gen que codifica para una sección de HSP90α humana que incluye el dominio de unión a nucleótidos N-terminal de HSP90α humana, en el vector pET28a (Novagen). En SEQ ID NO: 1 se muestra la secuencia de ADN del vector. La expresión a partir de este vector produjo una proteína que consistía en el dominio de unión a nucleótido N-terminal recombinante de HSP90α con una cola de 6xhistidina escindible y un sitio de escisión en el extremo N-terminal. En SEQ ID NO: 2 se muestra la secuencia de aminoácidos de esta proteína recombinante.

Se expresó His_6-HSP90α truncada N-terminal recombinante humana en células de *E. coli* (BL21) con inducción con IPTG. Se lisó pasta celular de 24 tubos de 60 ml (que se hizo crecer en un fermentador de aire ascendente de múltiples tubos) usando un lisador de muestras automatizado. En resumen, se suspendió el sedimento en cada tubo en 21 ml de tampón de lisis que consistía en Tris 50 mM, pH 7,9, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 1 mM, lisozima 0,6 g/l (Sigma), Benzonase 100 μl/l (Novagen). Después de la lisis, se le añadió tampón; se sonicaron los tubos durante 75 segundos y luego se incubaron durante 20 minutos. Después de la incubación, se le añadió NaCl 5 M para llevar la concentración salina final hasta 400 mM. Se sonicaron los tubos durante 50 segundos y luego se centrifugaron a 3400 rpm durante 50 min. Se reunieron los sobrenadantes y se añadieron 4 ml de resina de Ni ProBond (Invitrogen). Después de al menos 30 minutos, se centrifugó la resina, se lavó con Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 400 mM, imidazol 20 mM, se vertió en una columna y se lavó con 10 volúmenes de columna del mismo tampón. Se eluyó la proteína de la columna usando 3 volúmenes de columna de Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 400 mM, imidazol 400 mM. Se cargó el eluato sobre una columna Supedex 200 (GE Healthcare) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,6, NaCl 250 mM, TCEP 0,25 mM, EDTA 1 mM y se reunieron las fracciones con picos y se concentraron hasta -6 mg/ml usando concentradores centrífugos de MWCO de 10 kDA (Millipore). Se congelaron de manera instantánea alícuotas en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80ºC. Se realizó toda la purificación a 4ºC.

b. Preparación de la sonda de polarización por fluorescencia.

Se diseñó una molécula pequeña marcada con fluoresceína y se sintetizó como una sonda (sonda TSD-FP) para la determinación de la afinidad de unión del compuesto de prueba para proteínas HSP90. La síntesis de la molécula pequeña, O-2-aminoetil-oxima de (S,E)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (compuesto 24), se describió en los ejemplos 24 y 25 anteriores. Se preparó la sonda TSD-FP según el siguiente procedimiento:



A un vial de 4 ml que contenía una disolución del compuesto 24 (5 mg, 0,00908 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (0,6 ml) y trietilamina (6,3 µl, 0,0454 mmol) se le añadió una disolución de ácido (5-((2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico (5-FAM, 4,7 mg, 0,01 mmol, 1,1 eq.) en diclorometano (0,4 ml); se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó la reacción, tal como se determinó mediante CL/EM, se diluyó la mezcla de reacción con MeOH y se purificó directamente mediante HPLC preparativa dando la sonda TSD-FP como un sólido blanco (6,8 mg, 75%). ESI-EM: m/z 795,4 $(M+H)^+$.

c. Someter a ensayo la actividad enzimática *in vitro* de inhibidores de HSP90.

Se determinó el efecto inhibidor de los compuestos de la invención frente a HSP90α mediante el ensayo de polarización por fluorescencia. Se ejecutó el ensayo en una placa negra de 384 pocillos y en un tampón de ensayo que comprendía Hepes 25 mM, pH 7,3, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, Brij35 al 0,01%, DTT 1 mM.

A cada pocillo de prueba se le añadieron una alícuota de tampón, 2 µl de compuesto de prueba en DMSO al 10%, 4 µl de 6,25 nM de sonda TSD-FP, 4 µl de 12,5 nM de proteína HSP90α purificada. Para el control positivo, se usó geldanamicina (GM) 1 µM en vez del compuesto de prueba (GM es una ansamicina de benzoquinona natural que se sabe que se une al bolsillo de unión a ATP N-terminal de HSP90 e inhibe la unión a ATP y actividades de chaperonas dependientes de ATP). Para el control negativo, no se le añadió inhibidor. Se incubaron las mezclas de ensayo a temperatura ambiente durante 60 min y durante la noche (960 min). Se obtuvo la intensidad de fluorescencia de las mezclas de ensayo (para la incubación tanto durante 60 min como durante la noche) usando un aparato Analyst HT (Molecular Devices) con longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm.

d. Cálculo de valores de CI_{50}

Puede calcularse el valor de CI_{50} mediante el ajuste de curvas no lineales de las concentraciones de compuesto y señal de FP para la ecuación de CI_{50} convencional. Véase, J. Kim *et al.* “Development of a Fluorescence Polarization Assay for the Molecular Chaperone Hsp90” J. Biomolecular Screening 2004 9(5).

El porcentaje de inhibición de HSP90 a una concentración de compuesto dada se define como:

100% x [1 – (FPcompuesto/FPblanco)]

donde FPcompuesto es la fluorescencia polarizada observada a una concentración dada de compuesto de prueba y FPblanco es la fluorescencia polarizada observada en presencia de vehículo solo.

Se calcula el valor de pCI_{50} (log negativo de la concentración molar del compuesto que produce una inhibición del 50%) de un compuesto de prueba mediante el ajuste de curvas por mínimos cuadrados no lineales de la ecuación:

Porcentaje de inhibición = 100% / (1 + (10-pCI_{50} / 10 log[I]))

para el porcentaje de inhibición frente a la concentración de compuesto. Se calcula la concentración inhibidora al

50% (CI_{50}) de un compuesto de prueba elevando 10 al pCI_{50} negativo (10-pCI_{50}).

Como referencia, se sometieron a ensayo los inhibidores de HSP90 conocidos, geldanamicina (GM) y 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), y se resumen los resultados en la tabla 1. Se observa que estos dos inhibidores mostraron un comportamiento de dependencia temporal de la unión a HSP90 que no es común, entre los inhibidores de molécula pequeña de la invención.

Tabla 1. Valores de CI_{50} de inhibidores de HSP90 conocidos

Compuestos convencionales	CI_{50} (nM) tras incubación durante 1 hora	CI_{50} (nM) tras incubación durante la noche
Geldanamicina	90	10
17-AAG	400	110

2. Ensayo de viabilidad celular

Se mantuvieron las líneas de células tumorales BT-474, HT-29, K-562 y MKN-45 según los proveedores (Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD o Human Science Research Resources Bank, Osaka, Japón). Se sembraron las células en microplacas de cultivo tisular de 96 pocillos a 5.000-25.000 células por pocillo y se cultivaron durante 24 horas antes de la adición de los compuestos o vehículo de DMSO (dimetilsulfóxido). Se usó como control negativo una muestra en la que sólo se trataron las células con DMSO y se usó como control positivo una muestra en la que se trataron las células con 17-AAG. Después de 72 horas de tratamiento con compuesto de prueba, se determinó la conversión de sal de tetrazolio MTS (Promega, Madison, WI) por células metabólicamente activas a través de la medición de la $DO_{490\ nm}$ con un lector de microplacas Spectramax (Molecular Devices, San Diego, CA). Para generar curvas de concentración-respuesta, se trataron las células por duplicado con un intervalo de diluciones de compuesto en serie (la concentración en DMSO final fue del 0,5%). Se determinó el porcentaje de células viables por pocillo mediante la corrección para el fondo y la normalización frente a células tratadas con DMSO. Se calcularon los valores de CE_{50} para la inhibición de la viabilidad celular usando el software de ajuste de curvas de Microsoft Excel XLfit4.

3. Ensayo de inducción de HSP70β

Se adquirió el vector indicador HSP70β/β-galactosidasa de Stressgen Bioreagents Corporation (Victoria, BC Canadá). Se transfectó de manera transitoria este vector en 2 millones de células HeLa por placa de 10 cm^2 según el protocolo proporcionado por Stressgen usando el reactivo de transfección basado en lípidos HeLaMONSTER (Mirus Bio Corporation, Madison, WI). Posteriormente se sembraron las células en placas de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo y después de 24 horas de recuperación se les dosificaron los compuestos de prueba durante 10 horas. Para generar curvas de concentración-respuesta, se trataron las células por duplicado con un intervalo de diluciones de compuesto en serie (la concentración en DMSO final fue del 0,5%). Para medir la actividad β-galactosidasa, se prepararon lisados usando el sistema Galacto-Star (Applied Biosystems, Bedford, MA). Se leyó la luminiscencia que no es en el infrarrojo total en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer, Turku, Finlandia). Se calcularon los valores de CE_{50} para la inducción de HSP70β/β-galactosidasa usando el software de ajuste de curvas de Microsoft Excel XLfit4. Se usó como control negativo una muestra en la que sólo se trataron las células con DMSO como y se usó como control positivo una muestra de 17-AAG.

4. Inmunotransferencia de tipo Western de la proteína cliente de HSP90 HER-2

Se sembró 1 millón de células SKOV3 (Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, MD) en pocillos de 35 mm^2 en medio 5A de McCoy que contenía suero bovino fetal al 10%. 24 horas después de la siembra, se trataron las células con compuestos diluidos en serie 2,5 veces en DMSO (la concentración en DMSO final fue del 0,5%). Después de 16 horas de incubación con compuesto de prueba, se prepararon lisados de células completas lisando células en Tris-HCl 62,5 mM, pH 7, SDS al 1%, glicerol al 10%. Se resolvieron las proteínas mediante SDS-PAGE y se transfirieron a membranas de PVDF. Se trataron con sonda las membranas con los anticuerpos primarios apropiados seguido por incubación con anticuerpos secundarios conjugados con IRDye 680 o 800CW (Li-Cor, Lincoln, NE). Se analizó HER-2/ERBB2 usando anticuerpos monoclonales (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA). También se analizaron los niveles de HSP70 total usando un anticuerpo monoclonal de ratón (Stressgen, Ann Arbor, MI). Se usó PCNA como control para la carga de proteína y se detectó mediante un anticuerpo monoclonal (Calbiochem, San Diego, CA). Se exploraron las transferencias en el aparato Odyssey (Li-Cor, Lincoln, NE) y se cuantificaron las señales correspondientes a PCNA, HER-2/ERBB2, usando el software Li-Cor. Se obtuvo la pérdida de las CE_{50} de proteína HER-2/ERBB2 total mediante el ajuste de curvas de las razones de señal de HER-2/ERBB2 total con respecto a la señal de proteína PCNA usando el software de ajuste de curvas de Microsoft Excel XLfit4.

EJEMPLO B. Afinidad de unión a HSP90 *in vitro* del compuesto de la invención

Se determinaron las actividades enzimáticas de los compuestos de la presente invención frente a HSP90 usando el método dado a conocer en el ejemplo A-1. Los compuestos de la invención son inhibidores de HSP90; los valores de

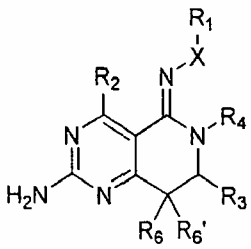
CI_{50} de los compuestos mostrados a modo de ejemplo son normalmente inferiores a 1 µM y más normalmente inferiores a 100 nM. En la tabla 2 se notifican los valores de CI_{50} de compuestos seleccionados.

Tabla 2: CI_{50} de compuestos mostrados a modo de ejemplo frente a HSP90

N.º de compuesto	Afinidad de unión
	CI_{50} (nM)
33	4
35	13
37	6
40	10
45	10
58	5
59	8
61	3
65	10
75	10
78	4
79	6
83	8
85	4
93	8
96	13
99	8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (IV):



IV

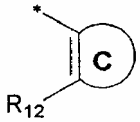
o un tautómero, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es O;

R_1 es -L-R_{45};

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R_3 es de la fórmula



en la que

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-6}) y heteroarilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alcoxilo, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo y haloalcoxilo;

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}) y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{26}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}) y heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_{1-6}) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

R_{45} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxilo (C_{1-3}), amino, carbonilamino, aminocarbonilo, carbonilo, hidroxicarbonilo, arilo (C_{4-6}), heteroarilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-5}), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

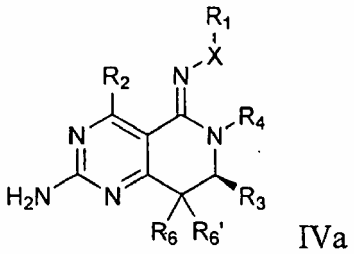
R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxilo (C_{1-6}), amino y aminocarbonilo, cada uno sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

el grupo A consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}),

heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con un sustituyente adicional seleccionado del grupo B; y

el grupo B consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C_{1-10}), ariloxilo (C_{4-12}), heteroariloxilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-1})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

2. Compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula IVa:



IVa

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que L es $(-CR_{46}R_{47}-)_5$.

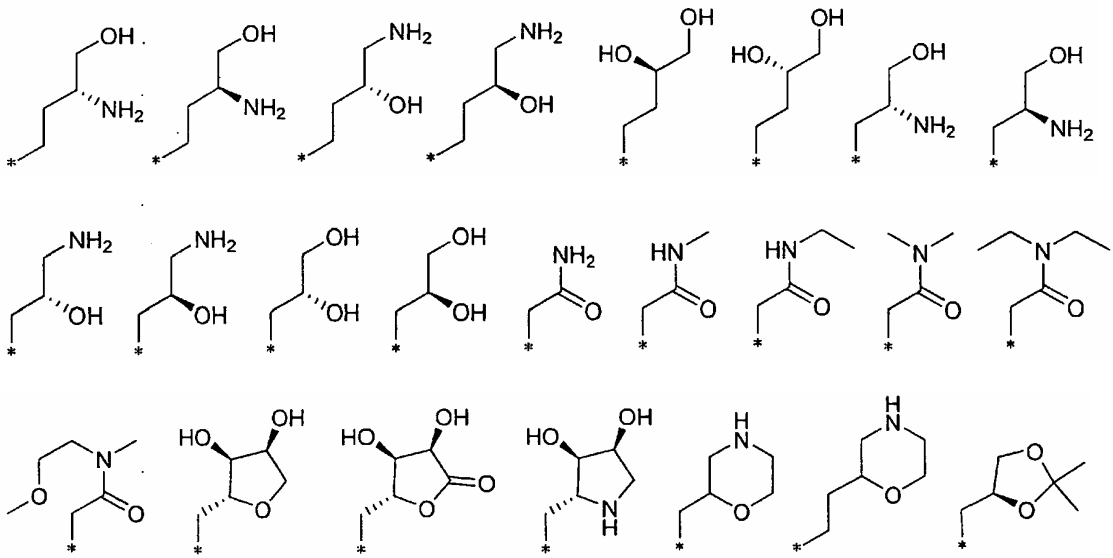
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que L es $(-CR_{46}R_{47}-)_4$.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que L es $(-CR_{46}R_{47}-)_3$.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que L es $(-CR_{46}R_{47}-)_2$.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que L es $-CR_{46}R_{47}-$.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en



9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R_2 es hidrógeno.

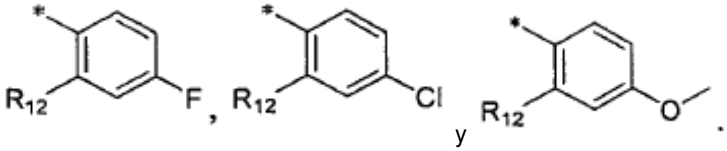
10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R_2 es metilo.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, en el que R_4 es hidrógeno.

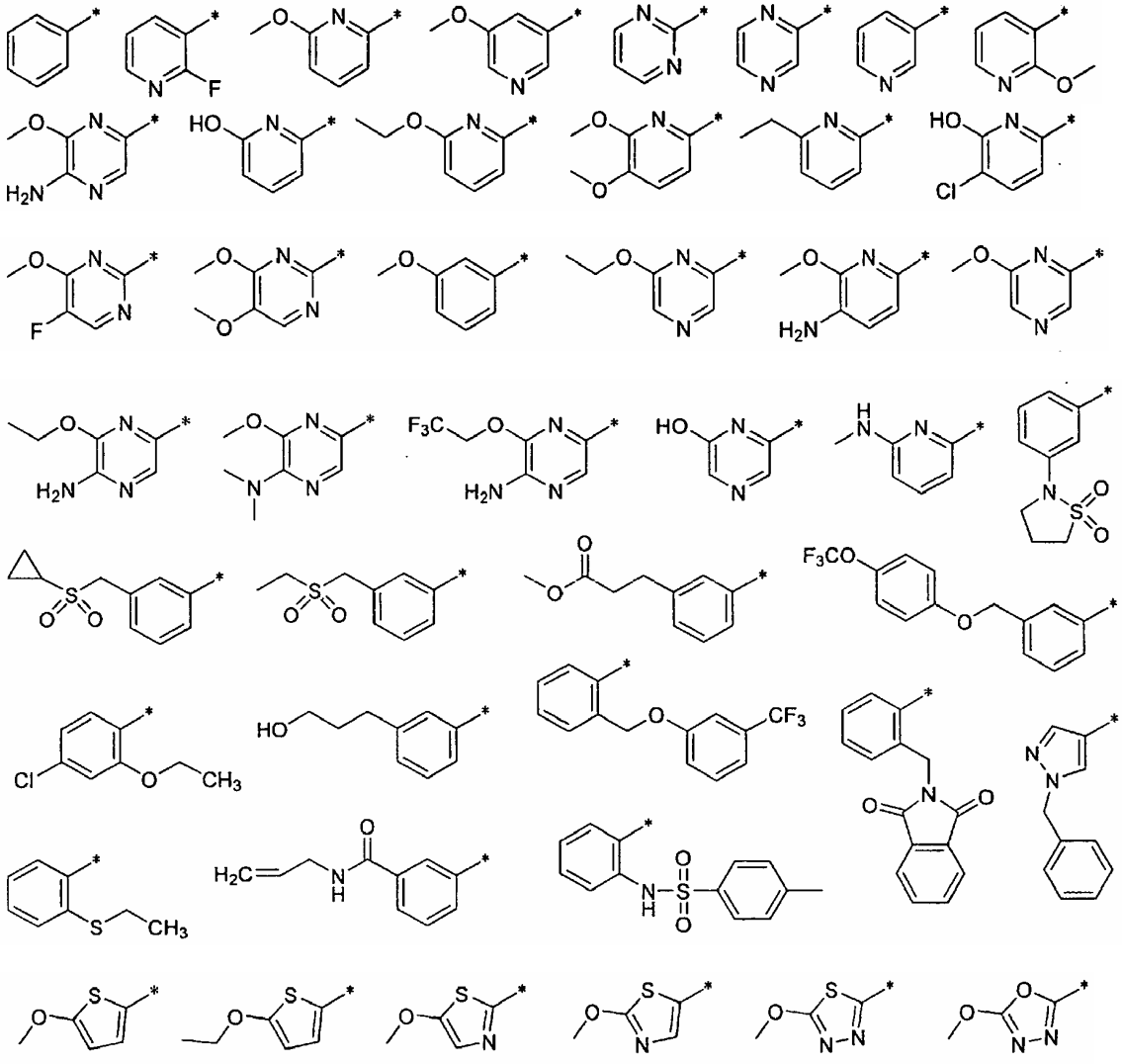
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R_6 y $R_{6'}$ son ambos hidrógeno.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que al menos uno de los 1-3 sustituyentes en el anillo C se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metilo y metoxilo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R_3 se selecciona del grupo que consiste en



15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:



16. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((R)-1,4-dioxan-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-copirimidin-5(6H)-ona;

O-morfolin-2-ilmetil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-morfolin-2-ilmetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R)-3,4,5-trihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((3aR,4R,6S,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(3'-(ciclopropilsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-copirimidin-5(6H)-ona;

O-((2R,3S,4S)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

acetato de (3R,5S)-1-acetil-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)pirrolidin-3-ilo;

O-((2R,3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

O-2-morfolinoetil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-tluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(5)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida;

O-2-(morfolin-2-il)etil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(S)-4-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona;

O-(R)-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

O-3-hidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-4-hidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-hidroxi-2-metoxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(R)-4,5-dihidroxipentil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanamida;

O-(R)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

(R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-metoxi-N,N-dimetilbutanamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N bis(2-hidroxipropil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida;

(R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ilmetil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(tiazol-4-ilmetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona;

2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etanona;

2-((2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-5-metoxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-S(6H)-ona;

5-((((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona;

5-((((Z)-((R)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropiridro[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3,4-dihidroxibutil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil-oxima de (7S,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-3-amino-4-hidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-4-amino-3-hidroxibutil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

O-2-amino-3-hidroxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona; y

O-3-amino-2-hidroxipropil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es O-(S)-3,4-dihidroxibutil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es O-(R)-2,3-dihidroxipropil-oxima de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es O-((3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)metil-oxima de (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona.

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el compuesto está presente como una mezcla de estereoisómeros.

22. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el compuesto está presente como un estereoisómero individual.

23. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un excipiente farmacéutico.

24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, para su uso como medicamento.

25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, para su uso en el tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, artritis o rechazo de trasplante.

Secuencia de ADNc humano que codifica para los residuos 9-236 de HSP90a humana (incluyendo el codón de iniciación y de terminación) [SEQ ID NO: 1]

```
ATGGACCAAC CGATGGAGGA GGAGGAGGTT GAGACGTTCG CCTTTCAGGC AGAAATTGCC      60
CAGTTGATGT CATTGATCAT CAATACTTTC TACTCGAACA AAGAGATCTT TCTGAGAGAG     120
CTCATTTCAA ATTCATCAGA TGCATTGGAC AAAATCCGGT ATGAAAGCTT GACAGATCCC     180
AGTAAATTAG ACTCTGGGAA AGAGCTGCAT ATTAACCTTA TACCGAACAA ACAAGATCGA     240
ACTCTCACTA TTGTGGATAC TGGAATTGGA ATGACCAAGG CTGACTTGGT CAATAACCTT     300
GGTACTATCG CCAAGTCTGG GACCAAAGCG TTCATGGAAG CTTTGCAGGC TGGTGCAGAT     360
ATCTCTATGA TTGGCCAGTT CGGTGTTGGT TTTTATTCTG CTTATTTGGT TGCTGAGAAA     420
GTAACTGTGA TCACCAAACA TAACGATGAT GAGCAGTACG CTTGGGAGTC CTCAGCAGGG     480
GGATCATTCA CAGTGAGGAC AGACACAGGT GAACCTATGG GTCGTGGAAC AAAAGTTATC     540
CTACACCTGA AAGAAGACCA AACTGAGTAC TTGGAGGAAC GAAGAATAAA GGAGATTGTG     600
AAGAAACATT CTCAGTTTAT TGGATATCCC ATTACTCTTT TTGTGGAGAA GGAACGTGAT     660
AAAGAAGTAA GCGATGATGA GGCTGAATAA                                      690
```

Secuencia de aminoácidos para los residuos 9-236 de HSP90a humana con una cola de 6x-histidina N-terminal y sitio de escisión (subrayado) [SEQ ID NO: 2]

```
MGSSHHHHHH SSGLVPRGSH MDQPMEEEEV ETFAFQAEIA QLMSLIINTF YSNKEIFLRE      60
LISNSSDALD KIRYESLTDP SKLDSGKELH INLIPNKQDR TLTIVDTGIG MTKADLVNNL     120
GTIAKSGTKA FMEALQAGAD ISMIGQFGVG FYSAYLVAEK VTVITKHNDD EQYAWESSAG     180
GSFTVRTDTG EPMGRGTKVI LHLKEDQTEY LEERRIKEIV KKHSQFIGYP ITLFVEKERD     240
KEVSDDEAE
```

FIGURA 1

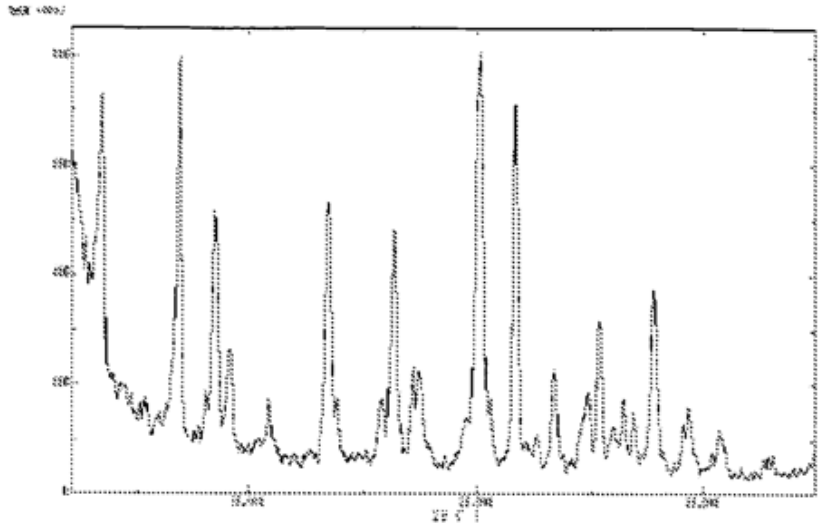


FIGURA 2

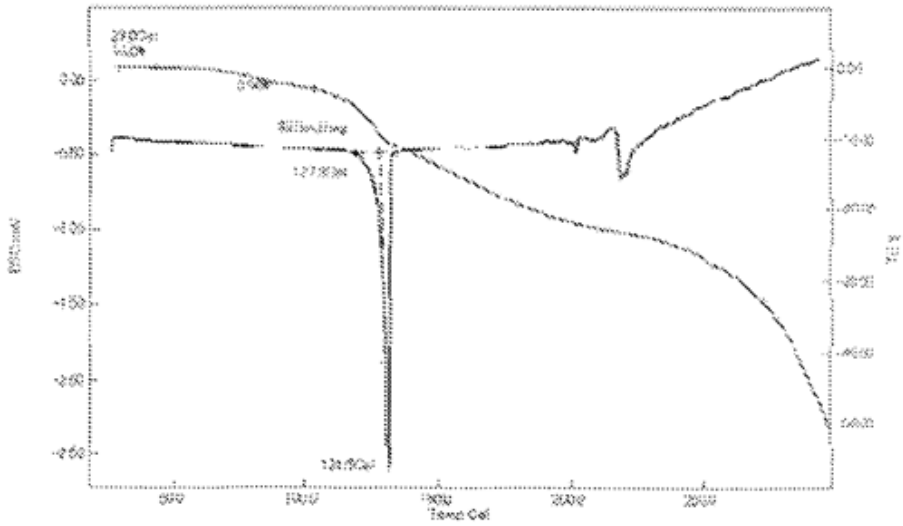


FIGURA 3