

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 442**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013** **E 17192253 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3293183**

54 Título: **Compuestos inhibidores**

30 Prioridad:

**07.09.2012 GB 201216017**

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

**14.02.2020**

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.  
(100.0%)  
Angel Building, 407 St. John Street  
London EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**HOELDER, SWEN;  
BLAGG, JULIAN;  
SOLANKI, SAVADE;  
WOODWARD, HANNAH;  
NAUD, SEBASTIEN;  
BAVETSIAS, VASSILIOS;  
SHELDRAKE, PETER;  
INNOCENTI, PAOLO;  
CHEUNG, KWAI-MING J. y  
ATRASH, BUTRUS**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 742 442 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

## Compuestos inhibidores

## Introducción

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la función del punto de control del husillo de las quinasas del husillo monopolar 1 (Mps1, también conocidas como TTK), bien sea directa o indirectamente a través de la interacción con la propia Mps1 quinasa. En particular, la presente invención se refiere a compuestos para uso como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

## Antecedentes de la invención

El cáncer es causado por una proliferación celular descontrolada y no regulada. Precisamente lo que hace que una célula se vuelva maligna y prolifere de manera descontrolada y no regulada ha sido el foco de una intensa investigación durante las últimas décadas. Esta investigación ha llevado al direccionamiento de los mecanismos de vigilancia, tales como aquellos responsables de regular el ciclo celular, con los agentes anticancerígenos. Por ejemplo, la solicitud de patente publicada WO 2009/103966 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) se refiere a la inhibición de la función de quinasa de la quinasa 1 de punto de control (CHK1), con compuestos de biciclaril-aril-amina, en el tratamiento del cáncer.

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

Uno de los primeros componentes de la señal del punto de control del conjunto del husillo, identificado por una pantalla genética en la levadura en crecimiento, se denominó Mps1 (husillo monopolar 1) para los husillos monopolares producidos por las células mutantes Mps1 (WEISS E, 1996, "The Saccharomyces cerevisiae spindle pole body duplication gene MPS1 is part of a mitotic checkpoint", J Cell Biol 132, 111-123), sin embargo, sigue siendo uno de los componentes reguladores menos estudiados en eucariotas superiores. Subsecuentemente, se demostró que el gen Mps1 codifica una quinasa de doble especificidad esencial (LAUZE et al, 1995, "Yeast spindle pole body duplication gene MPS1 encodes an essential dual specificity protein kinase", EMBO J 14, 1655-1663 and also POCH et al, 1994, "RPK1, an essential yeast protein kinase involved in the regulation of the onset of mitosis, shows homology to mammalian dual-specificity kinases", Mol Gen Genet 243, 641-653) conservada de levadura a humanos (MILLS et al, 1992, "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation", J Biol Chem 267, 16000-16006). Picos de actividad Mps1 en la transición G<sub>2</sub>/M y es mejorada tras la activación del punto de control del husillo con nocodazol (STUCKE et al, 2002, "Human Mps1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication", EMBO J 21, 1723-1732 and also LIU et al, 2003, "Human MPS1 kinase is required for mitotic arrest induced by the loss of CENP-E from kinetochores", Mol Biol Cell 14, 1638-1651). Se ha identificado la autofosforilación de Mps1 en Thr676 en el bucle de activación y es esencial para la función de Mps1 (MATTISON et al, 2007, "Mps1 activation loop autophosphorylation enhances kinase activity", J Biol Chem 282, 30553-30561).

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

(KWIATOWSKI, más arriba). Inhibidores de Mps1 AZ3146 y reversina, reclutamiento severamente dañado de Mad1, Mad2 y CENP-E a cinetocoros (HEWITT y SANTAGUIDA, más arriba).

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

El documento WO 2012/013557 describe isoxazolo-quinazolininas sustituidas como moduladores de proteínas quinasas.

- 10 El documento WO 2012/101032 describe derivados de pirrolo tricíclicos como moduladores de proteína quinasas.

#### Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, colon, mama, ovario, hígado, páncreas, cerebro y piel.

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde dicha composición es para administración oral.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en terapia.

- 20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en el tratamiento de una condición proliferativa.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es un cáncer humano.

- 25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí, para uso en la producción de un efecto inhibidor de Mps1 quinasa.

- 30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición proliferativa.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer. De manera adecuada, el medicamento es para uso en el tratamiento de cánceres humanos.

- 35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de Mps1 quinasa.

- 40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la proliferación celular in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

- 50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

La presente divulgación proporciona además un método para sintetizar un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible mediante, u obtenido mediante, o directamente obtenido mediante un método de síntesis como se define aquí.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos intermedios novedosos definidos aquí que son adecuados para uso en cualquiera de los métodos sintéticos expuestos aquí.

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

## 10 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se detallan a continuación.

Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos de una condición. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o condición por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolla en un humano que pueda estar afectado con o predispuesto al estado, trastorno o condición pero aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición, (2) inhibir el estado, trastorno o condición, es decir, detención, reducción o retraso del desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

En esta especificación, el término "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(C1-6)alquilo" incluye (C1-4)alquilo, (C1-3) alquilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C) alquilo" incluye fenil (1-4C) alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

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

"(C3-8)cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.2] octano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[1.1.1] pentano y biciclo [2.2.1] heptilo.

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

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

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

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

El término "heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema de anillo heterocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado monocíclico, condensado, puenteado o espirobicíclico. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (de manera adecuada de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (de manera adecuada 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, de manera adecuada de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos condensados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxanilo

y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahidrotriazino, tetrahidropirazolo y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahidrotieno, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2H-tiopyrano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotriazino, tetrahidro-oxazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropirimidino, dioxolino, octahidrobenzofurano, octahidrobenzimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO<sub>2</sub>. Los ejemplos incluyen las formas de sulfóxido y sulfona de tetrahidrotieno y tiomorfolino tales como 1,1-dióxido de tetrahidrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolino. Un valor adecuado para un grupo heterocíclico que porta 1 o 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-tioxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-tioxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Los grupos heterocíclicos particulares son heterocíclicos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahidrotieno, 1,1-dióxido de tetrahidrotieno, tiomorfolino, 1,1-dióxido de tiomorfolino, piperidino, homopiperidino, piperazino u homopiperazino. Como apreciaría la persona experta, cualquier heterociclo puede estar enlazado a otro grupo mediante cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia aquí a piperidino o morfolino se refiere a un anillo de piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo.

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

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

"Heterocicli(m-nC)alquilo" significa un grupo heterocíclico unido covalentemente a un grupo (m-nC) alquileo, que se definen aquí.

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

Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidino, pirazino, 1,3,5-triazeno, benzofurano, indolilo, isoindolilo, benzotieno, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazano, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazino, benzisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furano, 2H-furo [3,2-b] -pirano, 5H-pirido [2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo [4,3-d] -oxazolilo, 4H-imidazo [4,5-d] tiazolilo, pirazino [2,3-d] piridazinilo, imidazo [2,1-b] tiazolilo, imidazo [1,2-b] [1,2,4] triazinilo. "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillos parcialmente aromáticos bicíclicos o policíclicos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, provisto al menos de un anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxinilo, benzo [1, 3] dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotieno, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1, 2,3,4-tetrahidropirido [2,3-b] pirazino y 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furano, tienilo, imidazolilo, furazano, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

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

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

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purínilo (por ejemplo, adenínilo, guanínilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolopiridina y pirazolopiridinilo.

- 25 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazínilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

- 30 "Heteroaril(m-nC)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (m-nC)alquileno, los cuales se definen aquí. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il) propilo y similares.

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

- 35 El término "aril(m-nC)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (m-nC) alquileno, que se definen aquí. Los ejemplos de grupos aril-(m-nC)alquilo incluyen bencilo, feniletilo y similares.

Esta especificación también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán comprendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, heterocíclicil(m-nC) alquilo comprende (m-nC) alquilo sustituido con heterocíclico.

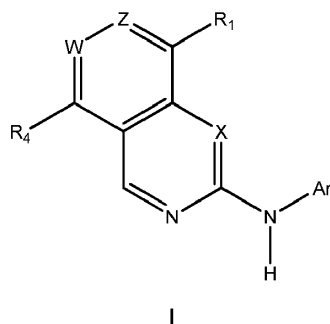
- 40 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y aquellas que no están sustituidas.

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

- 45 La expresión "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se divulgan aquí, tanto genérica como específicamente.

## Compuestos de la divulgación

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I que se muestra a continuación:



en donde:

5 W es N o C-R<sub>3</sub>;

X es CH o N;

Z es N o C-H;

10 R<sub>1</sub> se selecciona de cloro, (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, OR<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>, C(O)OR<sub>9</sub>, OC(O)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)OR<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)OR<sub>9</sub>, C(O)N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)R<sub>9</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>9</sub> (donde p es 0 o 1), SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)SOR<sub>9</sub> o SON(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>;

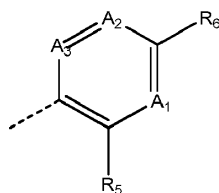
15 y en donde R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, S(O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub> (donde q es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

20 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OR<sub>a</sub>, C(O)R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>a</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)OR<sub>a</sub>, C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)C(O)R<sub>a</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>a</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, o N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, CF<sub>3</sub>, CN y (1-4C)alcoxi;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, fluoro, cloro o CF<sub>3</sub>;

Ar tiene la fórmula:



25 en donde:

(i) todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH;

(ii) uno de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> es N y los otros son CH; o

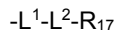
(iii) dos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son N y el otro es CH;

30 R<sub>5</sub> se selecciona de hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo, C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> o S(O)<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, y en donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-3C)alquilo,

y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidas adicionalmente por hidroxilo o metoxi;

R<sub>6</sub> se selecciona de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alqueno, (2-6C)alquino,

o R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



5 en donde

L<sup>1</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

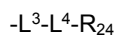
10 L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>21</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-4C)alquilo,

15 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo;

20 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:



25 L<sup>3</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

30 R<sub>24</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-4C)alquilo;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-9C)cicloalquilo, (3-9C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

35 R<sub>7</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, y en donde R<sub>7</sub> y R<sub>10</sub> están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

sujeto a la condición de que:

X es solo N cuando Z es N;

40 W es solo N cuando X y Z son ambos

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I en donde:

W, X, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno como se define más arriba;

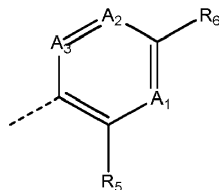
45 R<sub>1</sub> se selecciona de cloro, (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, OR<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>, C(O)OR<sub>9</sub>, OC(O)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)OR<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)OR<sub>9</sub>, C(O)N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)R<sub>9</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>9</sub> (donde p es 0 o 1), SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub> o N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>;



y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicliil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

- 5 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

- 10 Ar tiene la fórmula:



en donde:

$A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $R_6$  son como se definen más arriba;

(i) of  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  es N y los otros son CH; o

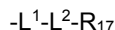
- 15 (ii) dos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son N y el otro es CH;

$R_5$  se selecciona de hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)perfluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo,  $C(O)NR_{15}R_{16}$  o  $S(O)_2NR_{15}R_{16}$ , y en donde  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-3C)alquilo,

- 20 y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente  $R_5$  están opcionalmente sustituidas adicionalmente por hidroxilo o metoxi;

$R_6$  se selecciona de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenoilo, (2-6C)alquinoilo,

o  $R_6$  es un grupo de la fórmula:



- 25 en donde

$L^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que  $n$  es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y  $R_{18}$  y  $R_{19}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

$L^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R_{20})$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $CH(OR_{20})$ ,  $C(O)N(R_{20})$ ,  $N(R_{20})C(O)$ ,  $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ ,  $S(O)_2N(R_{20})$ , o  $N(R_{21})SO_2$ , en donde  $R_{20}$  y  $R_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

- 30  $R_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, aril(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicliil(1-4C)alquilo,

y en donde  $R_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo,  $NR_{22}R_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicliil(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo,  $CONR_{22}R_{23}$ , y  $SO_2NR_{22}R_{23}$ ; en donde  $R_{22}$  y  $R_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo;

- 35 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , (1-2C)alcoxi,  $SO_2(1-2C)alquilo$  o  $NR_eR_f$  (donde  $R_e$  y  $R_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo);

sujeto a la condición de que:

X es solo N cuando Z es N;

W es solo N cuando X y Z son ambos N; y

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera adecuada,  $R_6$  no es metoxi cuando  $R_1$  es  $S(O)_pR_9$  (donde p es 0 o 1).

En una realización,  $R_1$  no es  $S(O)_pR_9$  (donde p es 0 o 1).

- 5 Compuestos particulares de la divulgación incluyen, por ejemplo, compuestos de la fórmula I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique otra cosa, cada uno de X, W, Z,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Ar,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_e$  y  $R_f$ , tiene cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente o en uno cualquiera de los párrafos (1) a (63) a aquí a continuación:-
- 10 (1) X es CH;  
(2) X y Z son ambos N;  
(3) Z es N;  
(4) Z es C-H;
- 15 (5)  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde p es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $SON(R_{10})R_9$ ;  
y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde q es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,
- 20 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 25 (6)  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde p es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;  
y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde q es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,
- 30 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde p es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 35 (7)  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde p es 0, o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;  
y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde q es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 6 miembros,
- 40 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  
45 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,

$N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

- 5 (8)  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;

y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

- 10 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

- 15 (9)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;

- 20 y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

- 25 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(10)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;

- 30 y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

- 35 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(11)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1);

- 40 y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

- 45 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

(12)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0);

- 50 y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

- y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituida adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- (13)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicliil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo,  $NR_7R_8$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $OR_9$ ;
- y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (3-6C)cicloalquilo,
- y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- (14)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicliil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (4-6C)cicloalquilo,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $NR_7R_8$ ;
- y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (3-6C)cicloalquilo,
- y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- (15)  $R_1$  se selecciona de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicliil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})SO_2R_9$ ,  $N(R_{10})SOR_9$  o  $NR_7R_8$ ;
- y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (3-6C)cicloalquilo,
- y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- (16)  $R_1$  es un heterociclilo o  $NR_7R_8$  enlazado a nitrógeno de 3 a 9 miembros;
- y en donde heterociclilo enlazado a nitrógeno de 3 a 9 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino, dimetilamino, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o (3-6C)cicloalquilo;
- $R_7$  es hidrógeno; y
- $R_8$  es (1-6C)alquilo o a heterociclilo de 3 a 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;
- (17)  $R_1$  es un heterociclilo o  $NR_7R_8$  monocíclico, bicíclico o espiro bicíclico de 3 a 9 miembros enlazado a nitrógeno
- y en donde heterociclilo 3 a 9 miembros enlazado a nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino;
- $R_7$  es hidrógeno; y

R<sub>8</sub> es (1-6C)alquilo o un heterociclilo de 3 a 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

(18) R<sub>3</sub> es hidrógeno, (1-2C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo;

(19) R<sub>3</sub> es hidrógeno o (1-2C)alquilo;

5 (20) R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo;

(21) R<sub>3</sub> es hidrógeno;

(22) R<sub>3</sub> es metil;

(23) R<sub>3</sub> es (3-6C)cicloalquilo;

(24) R<sub>4</sub> es hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, fluoro, cloro o CF<sub>3</sub>;

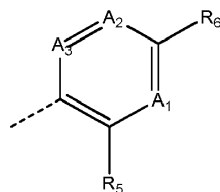
10 (25) R<sub>4</sub> es cloro, metoxi y etil;

(26) R<sub>4</sub> es hidrógeno o metilo;

(27) R<sub>4</sub> es hidrógeno;

(28) R<sub>4</sub> es metil;

(29) Ar tiene la fórmula:



15

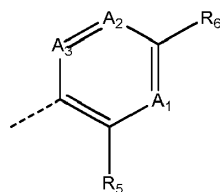
en donde:

(i) todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH; o

(ii) uno de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> es N y los otros son CH;

y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

20 (30) Ar tiene la fórmula:



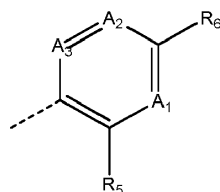
en donde:

(i) todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH; o

(ii) A<sub>3</sub> es CH y A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> se seleccionan de N o CH;

25 y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen cada uno, una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

(31) Ar tiene la fórmula:



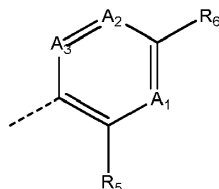
en donde:

(i) todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

(ii)  $A_3$  es CH y uno de  $A_1$  o  $A_2$  es N y el otro es CH;

y  $R_5$  y  $R_6$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

5 (32) Ar tiene la fórmula:



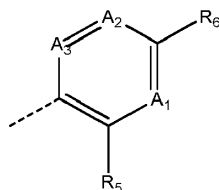
en donde:

(i) todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

(ii)  $A_2$  y  $A_3$  son ambos CH y  $A_1$  es N;

10 y  $R_5$  y  $R_6$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

(33) Ar tiene la fórmula:



en donde:

todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

15 y  $R_5$  y  $R_6$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

(34)  $R_5$  es hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)perfluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C) fluoroalcoxi, y halo, y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente  $R_5$  están opcionalmente sustituidas adicionalmente por hidroxilo o metoxi;

20 (35)  $R_5$  es hidrógeno, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C) fluoroalcoxi y halo, y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente  $R_5$  están opcionalmente sustituidas adicionalmente por metoxi;

(36)  $R_5$  es (1-2C)alquilo,  $CF_3$ , (1-2C)alcoxi,  $-OCF_2H$ ,  $-OCF_3$  o Cl;

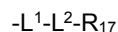
(37)  $R_5$  es (1-2C)alcoxi o Cl;

(38)  $R_5$  es  $OCH_3$ ;

25 (39)  $R_5$  es Cl;

(40)  $R_6$  es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo,

o  $R_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

30  $L^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $R_{18}$  y  $R_{19}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo;

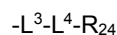
$L^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 5 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 15 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquil);

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:



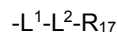
L<sup>3</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 20 L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>24</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicliil-(1-4C)alquilo;

- 25 (41) R<sub>6</sub> es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo,

o R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

- 30 L<sup>1</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son ambos hidrógeno;

L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

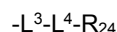
R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 35 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 40 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

- 45

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:

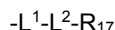


L<sup>3</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son cada uno hidrógeno;

L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

5 R<sub>24</sub> es (1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros;

(42) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

10 L<sup>1</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son ambos hidrógeno;

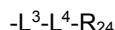
L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

15 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> se  
20 pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados  
25 independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:



L<sup>3</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son cada uno hidrógeno;

30 L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>24</sub> es (1-2C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros;

(43) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son ambos hidrógeno;

40 L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

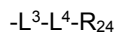
R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados  
45 independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;



y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

5 o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:

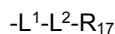


L<sup>3</sup> es absent;

10 L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>24</sub> es (1-2C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros;

(44) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

15 L<sup>1</sup> es absent;

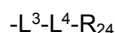
L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

20 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

25 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:

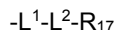


30 L<sup>3</sup> es absent;

L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>24</sub> es arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros;

35 (45) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> es absent;

40 L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

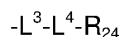
R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 6 miembros,

y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-

(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ , y  $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ ; en donde  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 5 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , (1-2C)alcoxi,  $\text{SO}_2(1-2\text{C})$ alquilo o  $\text{NR}_e\text{R}_f$  (donde  $\text{R}_e$  y  $\text{R}_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo);

o  $\text{R}_{17}$  es un grupo que tiene la fórmula:



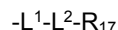
$\text{L}^3$  es absent;

- 10  $\text{L}^4$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_{27})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{CH}(\text{OR}_{27})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{27})\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{27})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{28})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{27})$ , o  $\text{N}(\text{R}_{28})\text{SO}_2$ , en donde  $\text{R}_{27}$  y  $\text{R}_{28}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$\text{R}_{24}$  es heterociclilo de 3 a 8 miembros;

(46)  $\text{R}_6$  es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo,

- 15 o  $\text{R}_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

$\text{L}^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-\text{[CR}_{18}\text{R}_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo;

- 20  $\text{L}^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{CH}(\text{OR}_{20})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{20})$ , o  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2$ , en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

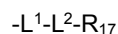
$\text{R}_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 25 y en donde  $\text{R}_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo,  $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ , y  $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ ; en donde  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 30 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , (1-2C)alcoxi,  $\text{SO}_2(1-2\text{C})$ alquilo o  $\text{NR}_e\text{R}_f$  (donde  $\text{R}_e$  y  $\text{R}_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquil);

- 35 (47)  $\text{R}_6$  es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo,

o  $\text{R}_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

- 40  $\text{L}^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-\text{[CR}_{18}\text{R}_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  son ambos hidrógeno;

$\text{L}^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{CH}(\text{OR}_{20})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{20})$ , o  $\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2$ , en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$\text{R}_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 45 y en donde  $\text{R}_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo,  $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-

(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ , y  $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ ; en donde  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 5 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi,  $\text{SO}_2(1-2C)$ alquilo o  $\text{NR}_e\text{R}_f$  (donde  $\text{R}_e$  y  $\text{R}_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

(48)  $\text{R}_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

$\text{L}^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-\text{[CR}_{18}\text{R}_{19}]_n-$  en la que  $n$  es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  son ambos hidrógeno;

- 15  $\text{L}^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})$ , C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$\text{R}_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 20 y en donde  $\text{R}_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo,  $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ , y  $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ ; en donde  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 25 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi,  $\text{SO}_2(1-2C)$ alquilo o  $\text{NR}_e\text{R}_f$  (donde  $\text{R}_e$  y  $\text{R}_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

(49)  $\text{R}_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

$\text{L}^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-\text{[CR}_{18}\text{R}_{19}]_n-$  en la que  $n$  es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  son ambos hidrógeno;

- 35  $\text{L}^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}_{20})$ , C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$\text{R}_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

- 40 y en donde  $\text{R}_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo,  $\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ , y  $\text{SO}_2\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$ ; en donde  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o  $\text{R}_{22}$  y  $\text{R}_{23}$  se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

- 45 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi,  $\text{SO}_2(1-2C)$ alquilo o  $\text{NR}_e\text{R}_f$  (donde  $\text{R}_e$  y  $\text{R}_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

(50)  $\text{R}_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> es absent;

L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

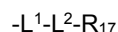
5 R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxil, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados

10 independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxil, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil);

15 (51) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> es absent;

L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

20

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 6 miembros,

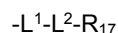
y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxil, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados

25

y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxil, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo);

30

(52) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> es absent;

L<sup>2</sup> es absent; y

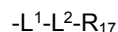
35

R<sub>17</sub> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno,

y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxil, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicliil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente

40

(53) R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:



en donde

L<sup>1</sup> es absent;

45

$L^2$  es absent; y

$R_{17}$  es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno;

y en donde  $R_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo,  $NR_{22}R_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $CONR_{22}R_{23}$ , y  $SO_2NR_{22}R_{23}$ ; en donde  $R_{22}$  y  $R_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

(54)  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-9C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, fenilo, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 9 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, y en donde  $R_8$  y  $R_9$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

(55)  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, y en donde  $R_8$  y  $R_9$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , metilo o metoxi;

(56)  $R_7$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo;

(57)  $R_7$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

(58)  $R_7$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(59)  $R_7$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

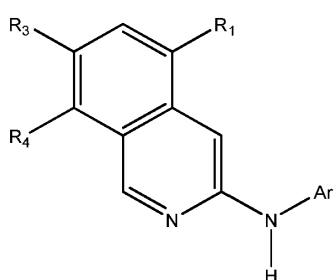
(60)  $R_7$  y  $R_{10}$  son hidrógeno;

(61)  $W$  es N;

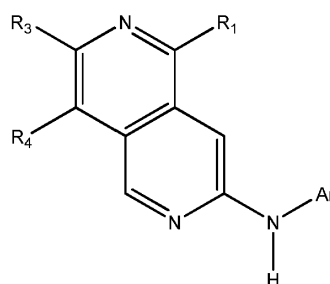
(62)  $W$  es C- $R_3$ ;

(63)  $W$  es C- $CH_3$ .

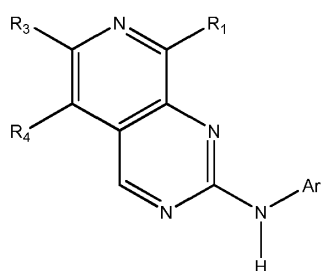
Como se indicó anteriormente,  $X$  solo puede ser N cuando  $Z$  es N y  $W$  solo puede ser N cuando  $X$  y  $Z$  son ambos N. En consecuencia, los compuestos de fórmula I pueden tener una de las estructuras Ia, Ib, Ic o Id mostradas a continuación



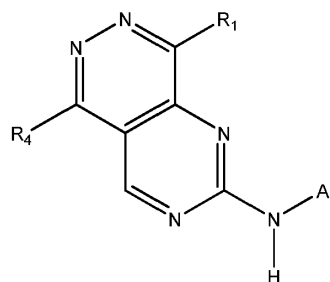
Ia



Ib



Ic



Id

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula I tienen una o las estructuras 1b, 1c o 1d anteriores, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización, el compuesto de la divulgación es un compuesto de fórmula Ia de más arriba, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de la divulgación es un compuesto de fórmula Ib, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización, el compuesto de la divulgación es un compuesto de fórmula Ic, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de la divulgación es un compuesto de fórmula Id, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 De manera adecuada, los compuestos de fórmula I tienen la fórmula estructural Ia o Ic, especialmente la fórmula estructural Ic, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De manera adecuada, R<sub>1</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (5) a (17) de más arriba.

De manera adecuada, R<sub>3</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (18) a (23) de más arriba.

De manera adecuada, R<sub>4</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (24) a (28) de más arriba.

De manera adecuada, Ar es como se define en uno cualquiera de los párrafos (29) a (33) de más arriba.

20 De manera adecuada, R<sub>5</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (39) de más arriba.

De manera adecuada, R<sub>6</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (40) a (53) de más arriba.

De manera adecuada, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (54) a (55) de más arriba.

De manera adecuada, R<sub>7</sub> y R<sub>10</sub> son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (56) a (60) de más arriba.

De manera adecuada, W es como se define en uno cualquiera de los párrafos (61) a (63) de más arriba.

25 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib o Ic como se define aquí en donde R<sub>3</sub> es H y R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde R<sub>4</sub> es H y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib o Ic como se define aquí en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H, y R<sub>1</sub> y Ar tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde A<sub>3</sub> es CH y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde A<sub>3</sub> es CH; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos H; y R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde

A<sub>3</sub> es CH;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos H;

R<sub>1</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (5) a (15) de más arriba;

R<sub>5</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (30) a (35) de más arriba;

45 R<sub>6</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (36) a (44) de más arriba;

ambos  $A_1$  y  $A_2$  son CH o uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH y el otro es N;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde

$A_3$  es CH;

5  $R_3$  y  $R_4$  son ambos H;

$R_2$  es como se define en uno cualquiera de los párrafos (10) a (16) de más arriba;

$R_5$  es como se define en uno cualquiera de los párrafos (32) a (35) de más arriba;

$R_6$  es como se define en uno cualquiera de los párrafos (36) a (44) de más arriba;

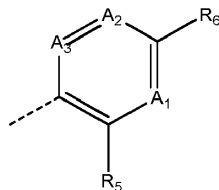
ambos  $A_1$  y  $A_2$  son CH o uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH y el otro es N;

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (28) o (29) de más arriba, y  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ib, Ic o Id como se define aquí en donde Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (28) o (29) de más arriba, y  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic o Id como se define aquí en la que Ar tiene la fórmula:



20 en donde:

(i) todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

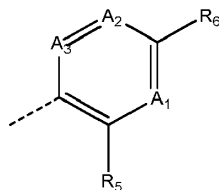
(ii)  $A_2$  y  $A_3$  son ambos CH y  $A_1$  es N;

$R_5$  es metoxi o cloro; y

$R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_6$  tienen cada uno una cualquiera de las definiciones establecidas aquí;

25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic o Id (especialmente fórmula Ic) como se define aquí anteriormente en la que Ar tiene la fórmula:



en donde:

30 (i) todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

(ii)  $A_3$  es CH y uno de  $A_1$  o  $A_2$  es N;

$R_5$  es (1-2C)alcoxi,  $OCF_3$ , o  $OCHF_2$ ;

$R_3$  es hidrógeno o metilo;

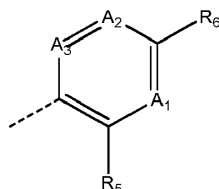
R<sub>4</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (16) o (17) de más arriba; y

R<sub>6</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (52) o (53) de más arriba;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic o Id (especialmente fórmula Ic) como se define aquí anteriormente en la que Ar tiene la fórmula:



en donde:

todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH;

- 10 R<sub>5</sub> es (1-2C)alcoxi o OCHF<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es como se define en el párrafo (16) o (17) de más arriba; y

R<sub>6</sub> es como se define en uno cualquiera de los párrafos (52) o (53) de más arriba;

- 15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de la presente divulgación incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y, en particular, uno cualquiera de los siguientes:

5-(furan-2-il)-N-(4-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;

- 20 N-(4-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(2,4-dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

3-cloro-N,N-dimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida;

3-metoxi-N,N-dimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida;

- 25 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;

N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

(3-cloro-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;

(3-metoxi-4-((5-(piridin-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;

N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

- 30 (3-metoxi-4-((8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;

- 35 (3-metoxi-4-((5-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;



- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 (4-((5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
- 5 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 10 (4-((5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 (4-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida;  
 (4-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 15 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-(3-((2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 20 (3-metoxi-4-((5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;  
 N8,N8-dietil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-ciclopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (4-((5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona;
- 25 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-ciclohexil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 30 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina;  
 N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-ciclopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 35 N-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-isopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 8-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 5 N8-isobutil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 8-(ciclohexiltio)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N8-ciclohexil-N2-(2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 10 8-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N1-(ciclopropilmetil)-N7-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina;
- N1-ciclohexil-N7-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina;
- N8-ciclohexil-N2-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 15 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-ciclohexil-N2-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 20 N8-(ciclohexilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 2-(4-(4-((8-(ciclohexilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 8-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 1-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2-metilpropan-2-ol;
- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-3-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 25 N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 3-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
- N2-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 30 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(1-ciclopropiletil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 2-(4-(3-metoxi-4-((8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 35 (R)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- (S)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-ol;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(tert-butil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 5 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-metilciclohexil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 8-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 10 N8-(2,2-difluoropropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 15 1-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol;  
 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(2-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 20 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8,N8-dimetilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 25 N-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (1-(3-metoxi-4-((8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclopropanol;
- 30 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-metilpiperidin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2-metilpropan-1-ol;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-2-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-cloro-4-morfolinofenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina
- 35 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 5 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)etanol;  
 10 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxietil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-2-ol;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-1-ol;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 15 1,1-dióxido de 4-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)tiomorfolina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 1-2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidin-3-carbonitrilo;  
 20 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2,4-diclorofenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 25 4-((8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzonitrilo;  
 N-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 30 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 6-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propano-1,3-diol;  
 3-metoxi-2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-1-ol;  
 35 (3-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol;  
 (S)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (R)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N-(4-cloro-2-fluorofenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 4-((8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-clorobenzonitrilo;
- N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 5 N2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 10 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- (4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino )fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;
- (4-(3-metoxi-4-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;
- 15 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 20 N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 25 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirimidin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 30 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 35 N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N2-(6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 40 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- (3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida;  
 (3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;  
 (1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-il)metanol;  
 5 (1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-3-il)metanol;  
 (4-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolin-2-il)metanol;  
 N2-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 10 (3-metoxi-4-((8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 N2-(2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 15 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 20 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;  
 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de la presente invención se escogen típicamente de tal manera que el peso molecular del compuesto no exceda de 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menos de 750, por ejemplo menos de 700, o menos de 650, o menos de 600, o menos de 550. Más preferiblemente, el peso molecular es de menos de 525 y, por ejemplo, es 500 o menos.
- 30 Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente divulgación también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.
- Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la divulgación es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio sal o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil) amina.
- 35
- 40 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levógira. (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una
- 45

mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

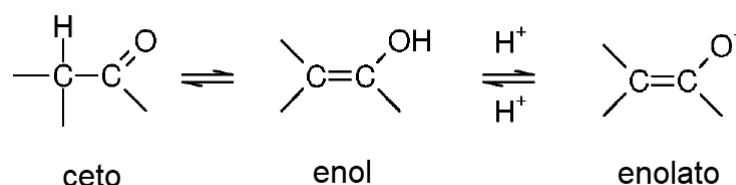
Los compuestos de esta divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden, por lo tanto, producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique otra cosa, la descripción o denominación de un compuesto particular en la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

También se describen aquí compuestos como se define aquí que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}(\text{D})$ , y  $^3\text{H}(\text{T})$ ; C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

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

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

Los compuestos de la divulgación pueden existir en un número de formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo uno se describe específicamente o se muestra, no obstante todos los demás están incluidos en los compuestos de la invención. Ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/aci-nitro.



Los compuestos de la divulgación que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, se puede oxidar uno o más de un átomo de nitrógeno para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, pages. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse mediante el procedimiento de LW Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la divulgación se pueden administrar en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de la invención y derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la invención.

También se describen compuestos de la fórmula I como se define aquí anteriormente cuando se hacen disponibles mediante síntesis orgánica y cuando se hacen disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco de los mismos. Por consiguiente, la presente divulgación incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y también compuestos que se producen en el cuerpo humano o

animal por medio del metabolismo de un compuesto original, que es un compuesto de la fórmula I, puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

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

Se han descrito diversas formas de profármaco, por ejemplo en los siguientes documentos:

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

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

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

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

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

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



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

#### Síntesis

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

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de procesos representativos y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de las habilidades comunes de un químico orgánico.

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

Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (editorial: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de grupos en otro lugar en la molécula.

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

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

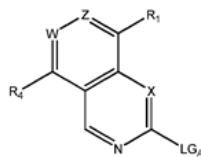
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente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

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

Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

En un aspecto particular, la presente divulgación proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A:



Fórmula A

en donde W, X, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> tienen cada uno, uno cualquiera de los significados que se han definido aquí anteriormente, y LG<sub>A</sub> es un grupo saliente adecuado;

5 con un compuesto de fórmula B:



en donde Ar es como se define aquí; y

b) opcionalmente posteriormente, y si es necesario:

i) eliminar cualquier grupo protector presente;

10 ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o

iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

LG<sub>A</sub> puede ser cualquier grupo saliente adecuado. De manera adecuada, LG<sub>A</sub> es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato, etc.). De manera adecuada, LG<sub>A</sub> puede ser cloro, bromo o trifluorometilsulfonato.

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

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

25 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de un catalizador, de manera adecuada un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o usando una catálisis ácida, tal como ácido trifluoroacético.

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

35 De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto A y el compuesto B tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio.

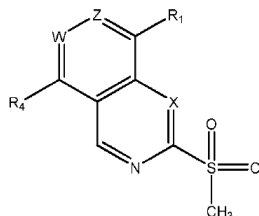
El compuesto de fórmula A se puede preparar mediante procesos conocidos en la técnica, y de forma adecuada mediante los procedimientos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

El compuesto de fórmula B se puede preparar mediante procesos conocidos en la técnica, y de forma adecuada mediante los procedimientos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

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

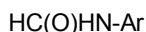
En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula C:



Fórmula C

- 5 en donde W, X, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> tienen cada uno, uno cualquiera de los significados que se han definido aquí anteriormente; con un compuesto de fórmula B como se define aquí anteriormente, o un compuesto de fórmula D:



Fórmula D

en donde Ar es como se define aquí; y

b) opcionalmente posteriormente, y si es necesario:

- 10 i) eliminar cualquier grupo protector presente;  
ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o  
iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 30 a 170°C o, de manera más adecuada, de 30 a 50°C para los compuestos de fórmula D y de 120 a 170 a 50°C para compuestos de fórmula B (dependiendo del solvente utilizado), durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o de manera más adecuada de 2 a 10 horas térmicamente o bajo irradiación de microondas.  
20

De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un catalizador, de manera adecuada un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o usando una catálisis ácida, tal como ácido trifluoroacético.  
25

De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de un compuesto organofosforado, de manera adecuada un compuesto organofosforado que sirve como un ligando adecuado para el catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser de manera adecuada un derivado de fosfina, tal como Xantphos.  
30

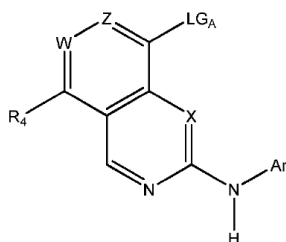
De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto C y los compuestos B o D tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio.

El compuesto de fórmula C se puede preparar mediante procesos conocidos en la técnica, y de manera adecuada mediante los procedimientos descritos aquí con referencia a los ejemplos.  
35

El compuesto de fórmula D se puede preparar mediante procesos conocidos en la técnica, y de forma adecuada mediante los procesos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para sintetizar un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:

- 40 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula E:



Fórmula E

en donde W, X, Z, Ar y R<sub>4</sub> tienen cada uno, uno cualquiera de los significados que se han definido aquí anteriormente, y LG<sub>A</sub> es un grupo saliente adecuado como se define anteriormente;

con un compuesto de fórmula F:

5                                      H<sub>2</sub>N-R<sub>1</sub>                                      Fórmula F

o R<sub>1</sub>BX<sub>2</sub>, en donde R<sub>1</sub> es como se define aquí, y BX<sub>2</sub> representa ácidos borónicos (por ejemplo B(OH)<sub>2</sub>), tetrafluoroboratos (por ejemplo R<sub>1</sub>BF<sub>3</sub><sup>-</sup>), o pinacol ésteres;

o R<sub>1</sub>SH, en donde R<sub>1</sub> es como se define aquí, y

b) opcionalmente posteriormente, y si es necesario:

- 10    i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y/o
- iii) formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15    Como se describió anteriormente, LG<sub>A</sub> puede ser cualquier grupo saliente adecuado. De manera adecuada, LG<sub>A</sub> es un halógeno o cualquier otro grupo saliente adecuado (por ejemplo, trifluorometilsulfonato, etc.). De manera adecuada, LG<sub>A</sub> puede ser cloro o bromo.

De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente o mezcla de solventes adecuados para esta reacción. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar solventes adecuados o mezclas de solventes para usar en estas reacciones. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen dioxano, DMA, NMP, THF o TFE.

20    Una persona experta en la técnica podrá seleccionar las condiciones de reacción apropiadas para usar con el fin de facilitar esta reacción. De manera adecuada, la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y en presencia de una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno. La reacción también se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, tal como, por ejemplo, dentro del rango de 100 a 140°C (dependiendo del solvente utilizado), durante un período de tiempo adecuado de, por ejemplo, 2 horas a 7 días, o de manera más adecuada de 2 a 10 horas

25    térmicamente o bajo irradiación de microondas.

De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un catalizador, de manera adecuada un catalizador derivado de paladio, tal como Pd o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o usando una catálisis ácida, tal como ácido trifluoroacético.

30    De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de un compuesto organofosforado, de manera adecuada un compuesto organofosforado que sirve como un ligando adecuado para el catalizador. El compuesto de organofósforo puede ser de manera adecuada un derivado de fosfina, tal como Xantphos o DavePhos.

35    De manera adecuada, la reacción de acoplamiento entre el compuesto E y el compuesto F tiene lugar en presencia de una base, por ejemplo, un carbonato de metal, tal como carbonato de cesio, o hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio.

El compuesto de fórmula E puede prepararse mediante procesos conocidos en la técnica y/o mediante los procesos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

El compuesto de fórmula F se puede preparar mediante procesos conocidos en la técnica, y/o mediante los procesos descritos aquí con referencia a los ejemplos.

40    El compuesto resultante de fórmula I puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Los procesos definidos aquí pueden comprender además la etapa de someter el compuesto de fórmula I a un intercambio de sal, particularmente en situaciones en las que el compuesto de fórmula I se forma como una mezcla de diferentes formas de sal. El intercambio de sal comprende de manera adecuada inmovilizar el compuesto de fórmula I en un soporte sólido o resina adecuada, y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una única sal del compuesto de fórmula I.

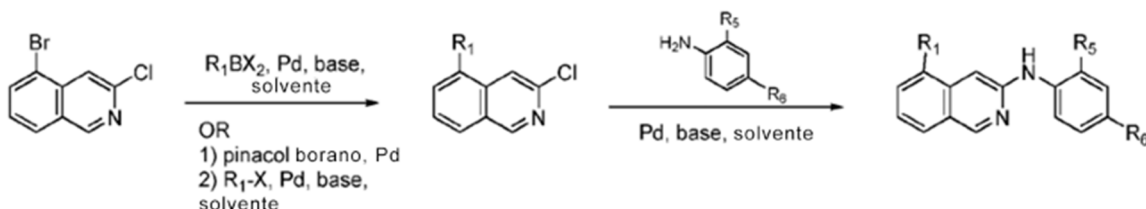
En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenible por cualquiera de los procesos definidos aquí.

En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido mediante uno cualquiera de los procesos definidos aquí.

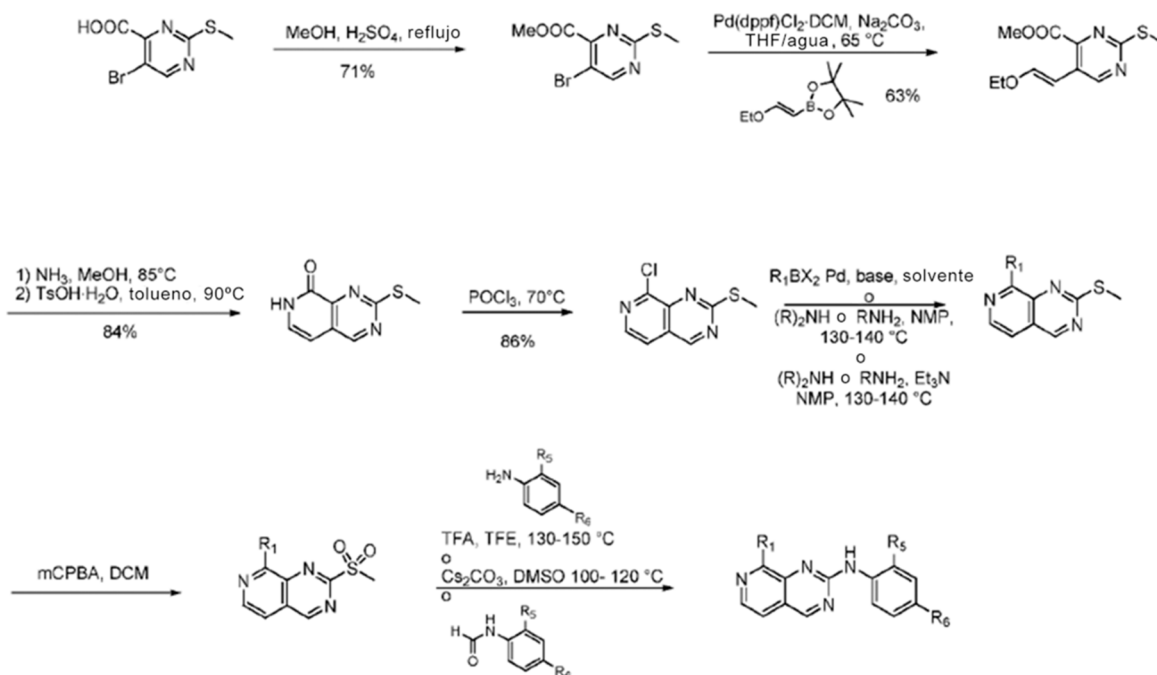
En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula I obtenido directamente por cualquiera de los procesos definidos aquí.

A manera de ejemplo, los esquemas sintéticos particulares mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la divulgación se muestran a continuación en los Esquemas 1 a 12:

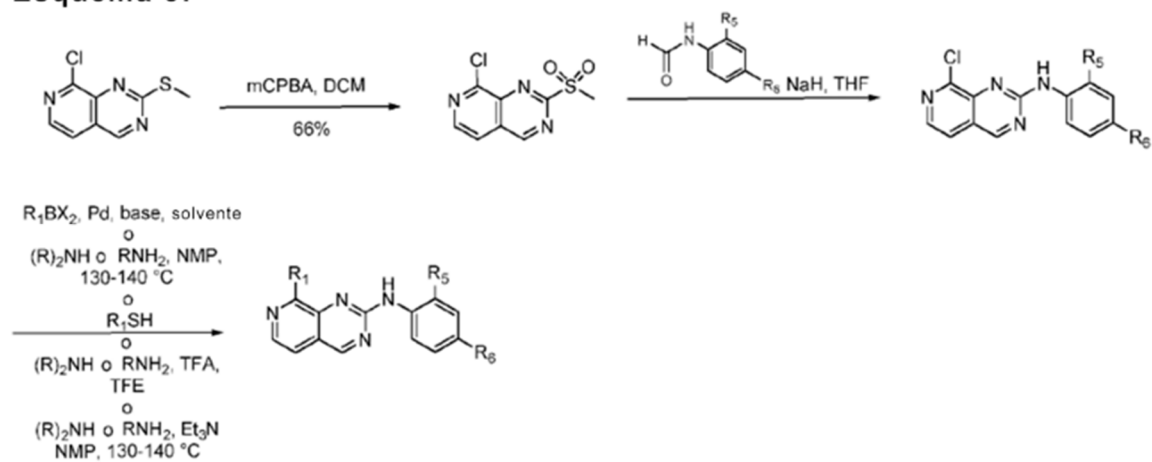
### Esquema 1:



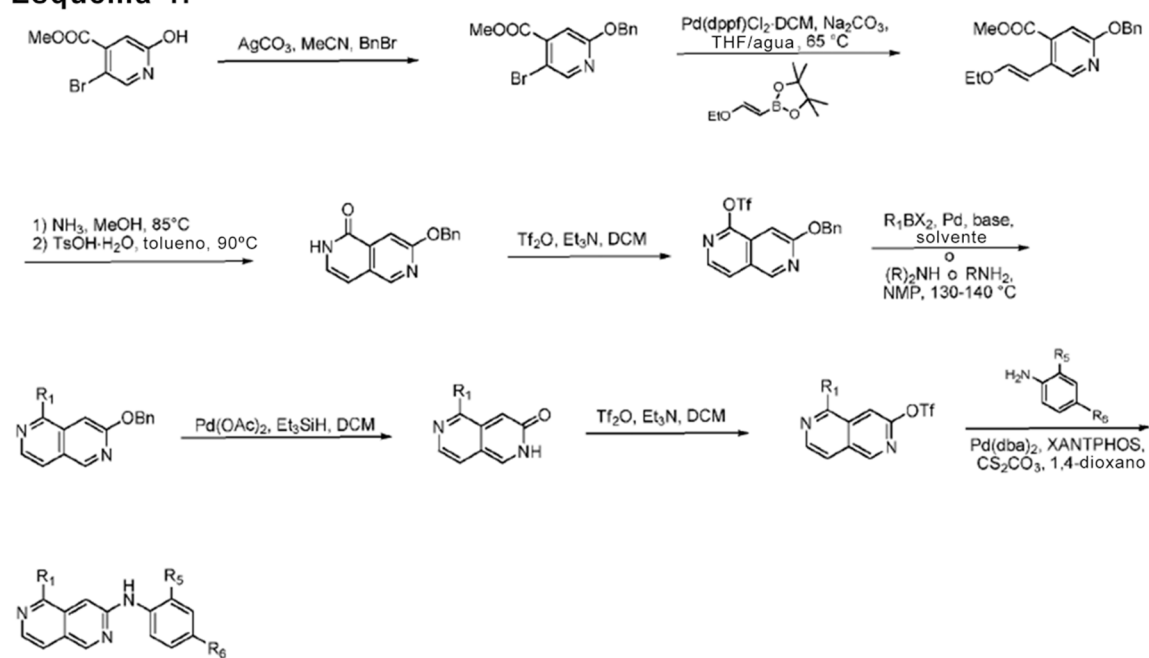
### Esquema 2:



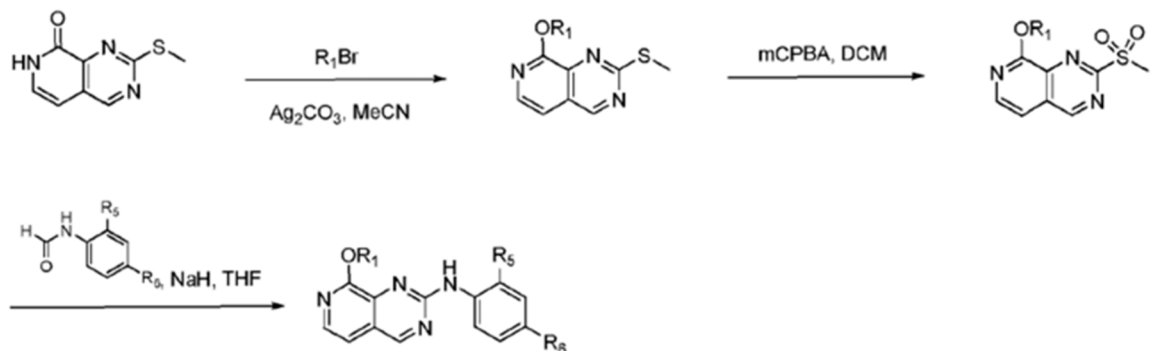
## Esquema 3:



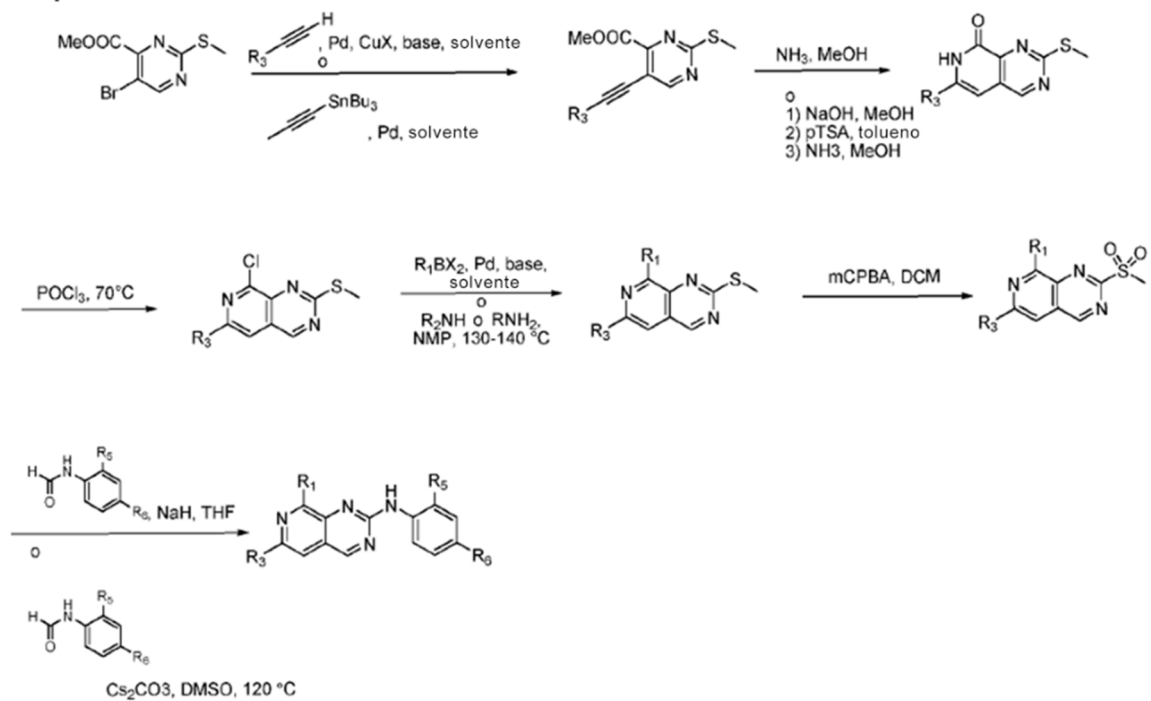
## Esquema 4:



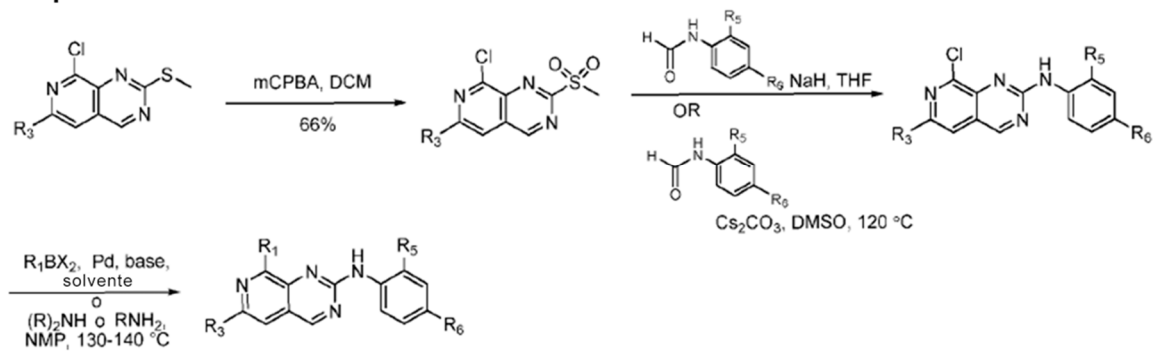
## Esquema 5:



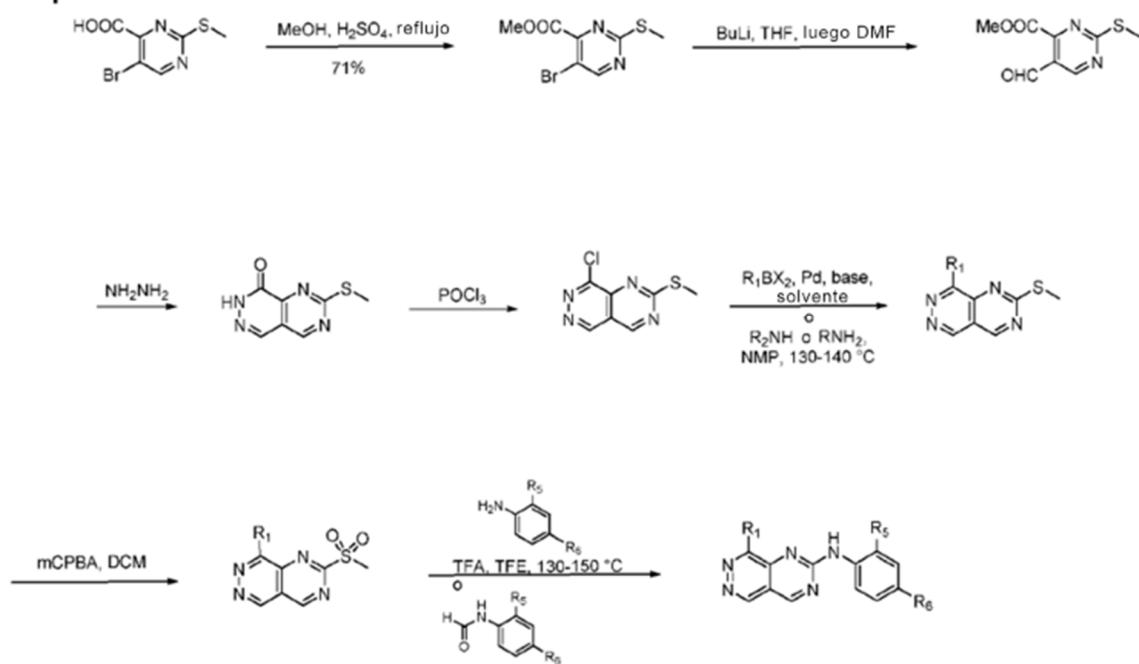
## Esquema 6:



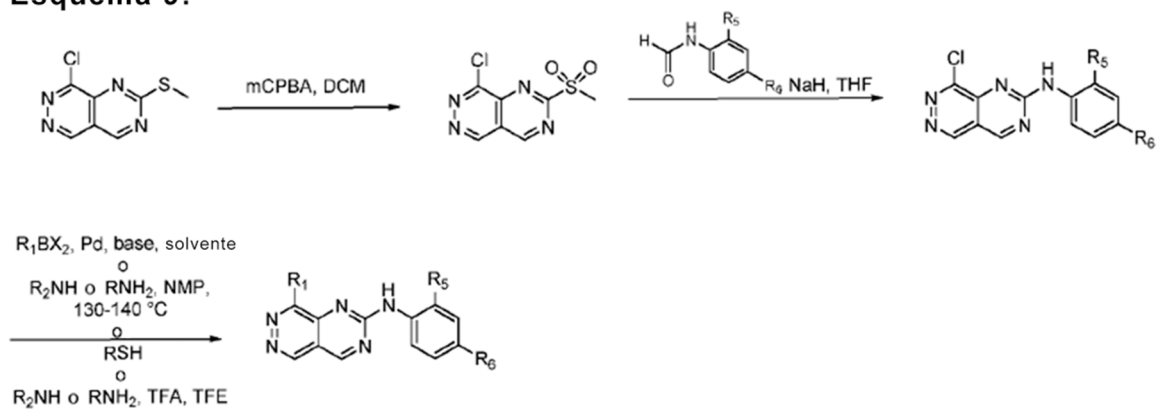
## Esquema 7:



## Esquema 8:

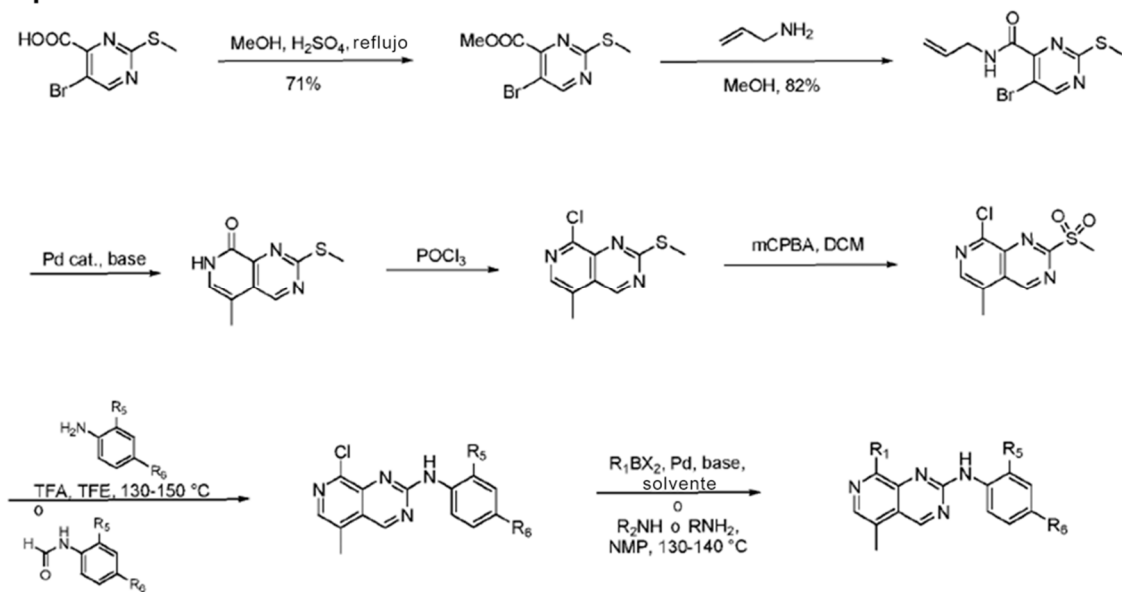


## Esquema 9:

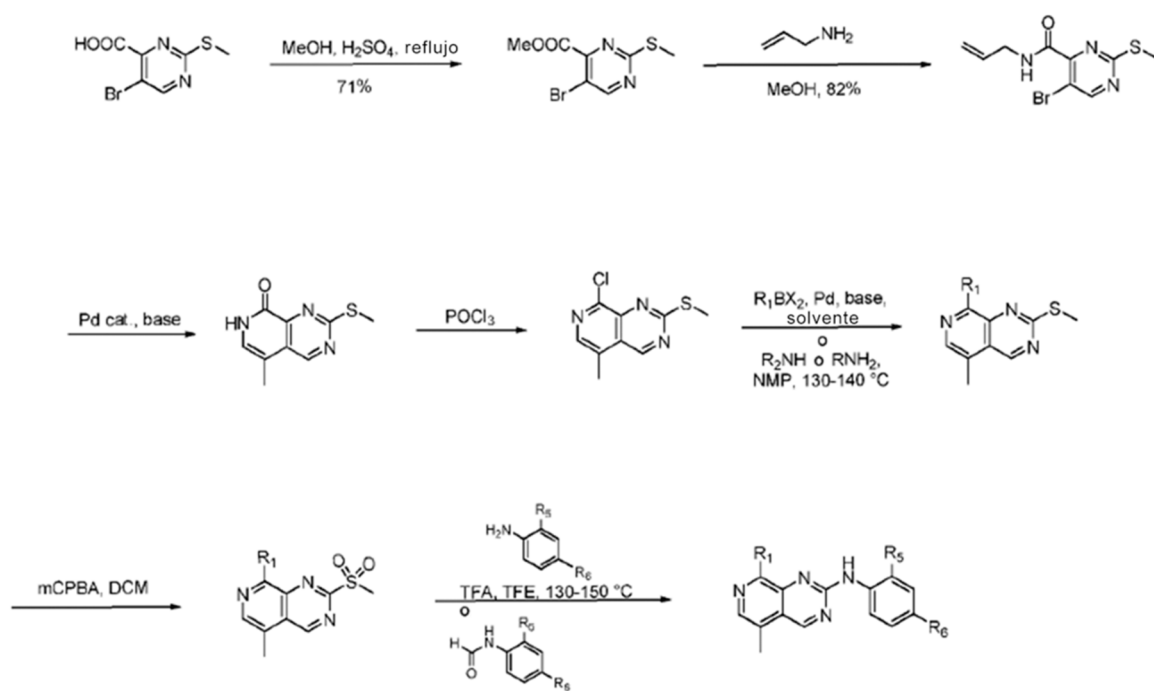


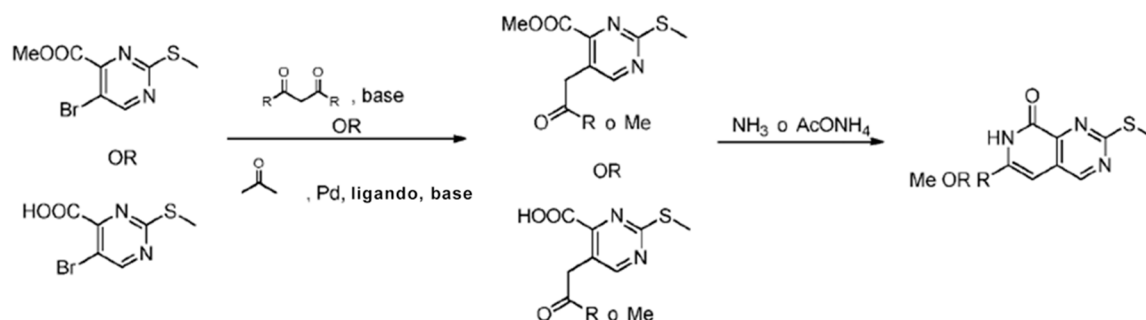


## Esquema 10:



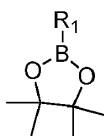
## Esquema 11:



**Esquema 12:**

El producto del Esquema 12 se hace entonces reaccionar para formar un compuesto de fórmula I usando las dos últimas etapas del Esquema 11 previo.

- 5 En los esquemas 1 a 9, R<sub>1</sub> está de manera adecuada arilo o heteroarilo, pero también puede ser alquilo o alquenilo. BX<sub>2</sub> representa ácidos borónicos (B(OH)<sub>2</sub>), tetrafluoroboratos (R<sub>1</sub>BF<sub>3</sub><sup>-</sup>), o pinacol ésteres, por ejemplo

**Actividad biológica**

- 10 Los siguientes ensayos biológicos pueden usarse para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente divulgación.

**Medición de la inhibición de la MPS1 quinasa**

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

- 20 El lector proporciona un paquete de Software ("Revisor") que convierte las alturas de los picos en % de conversión midiendo el pico del producto y del sustrato y también permite la selección del pozo de control, que representa 0% y 100% de inhibición, respectivamente. El % de inhibición de los compuestos se calcula con relación a los medios de los pozos de control seleccionados. Las IC<sub>50</sub> se determinan probando los compuestos en un rango de concentraciones de 0,25 nM -100 µM. El % de inhibiciones en cada concentración se ajusta entonces a un ajuste logístico de 4 parámetros:

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

donde a= asym min, b= asym max, c= IC<sub>50</sub> y d = coeficiente de colina

- 30 En general, la actividad poseída por los compuestos de la fórmula I, se puede demostrar en el ensayo de inhibición mediante un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 15 µM. Los compuestos adecuados tienen un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 10 µM, de manera adecuada menos de 1 µM, de manera adecuada menos de 0,1 µM, y de manera adecuada menos de 0,01 µM (es decir, menos de 10 nM).

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

**Composiciones farmacéuticas**

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación como se define aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición es para administración oral.

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

- 10 Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, aromatizantes y/o conservantes.

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

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

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

- 30 Al usar un compuesto de la divulgación para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplea una ruta parenteral. Por lo tanto, por ejemplo, para administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tableta. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

#### Usos terapéuticos y aplicaciones

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en terapia.

- 40 Los compuestos de la divulgación son capaces de inhibir la actividad de Mps1 quinasa. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de Mps1 quinasa en una célula, comprendiendo el método administrar a dicho compuesto celular de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la Mps1 quinasa in vitro o in vivo, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí.

- 50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la actividad de Mps1 quinasa en un sujeto humano o animal que necesita tal inhibición, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedad o condición asociada con la actividad de Mps1 quinasa.

En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la actividad de Mps1 quinasa.

- 5 En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto humano o animal, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

- 10 En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define aquí, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

- 15 El término "trastorno proliferativo" se usa de forma intercambiable aquí y se refiere a una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como crecimiento neoplásico o hiperplástico, ya sea in vitro o in vivo. Ejemplos de condiciones proliferativas incluyen, aunque sin limitación, proliferación celular premaligna y maligna, que incluye, pero no se limita a, neoplasmas y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conjuntivos), y aterosclerosis. Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluidos, pero no limitados a, pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

- 20 Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente divulgación tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos en virtud de sus propiedades inhibitorias de Mps1 quinasa.

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

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

- 30 En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

- 35 En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define aquí.

La divulgación proporciona además un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

#### Rutas de administración

- 40 Los compuestos de la divulgación o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo se pueden administrar a un sujeto por cualquier ruta de administración conveniente, ya sea sistémica/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de la acción deseada).

- 45 Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmico (que incluye, por ejemplo, un parche, apósito, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, un parche, apósito, etc.); intranasal (por ejemplo, por aspersión nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

#### Terapias de combinación

El tratamiento antiproliferativo definido aquí anteriormente puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas similares a 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polioquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;
- (iii) agentes antiinvasión [por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra Heparanasa];
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento divulgados por Stern et al. Revisiones críticas en oncología/hematología, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de PI3 quinasas, inhibidores de Plt3 quinasas, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores de quinasa de receptor de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como CDK2 y/o inhibidores de CDK4;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474) ], vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-) pirrolidin-1-ilpropoxi) quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina)];
- (vi) agentes perjudiciales vasculares tales como Combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentan;
- (viii) terapias antisentido, por ejemplo, las dirigidas a los objetivos listados más arriba, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (ix) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como enfoques aberrantes p53 o aberrantes BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigidas a genes) tales como la que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques

para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

5 (x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

10 Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

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

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió aquí anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno cualquiera de los agentes antitumorales listados bajo (i)-(ix) más arriba.

20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(ix) aquí anteriormente.

25 Aquí, donde se usa el término "combinación", debe entenderse que esto se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a administración simultánea. En un aspecto adicional adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración separada, o "combinación" puede referirse a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(ix) aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

#### Ejemplos

35 Se usaron materiales de partida comercialmente disponibles, reactivos y solventes secos tal como se suministraron. La cromatografía en columna instantánea se realizó usando sílica gel 60 de Merck (0,025 - 0,04 mm). La cromatografía en columna también se realizó en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílica Flash isolate o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílica Merck o Biotage Flash. La TLC preparativa se realizó en placas de Analtech o Merck. La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando columnas ácidas Isolute Flash SCX-II, columnas Isolute Si-carbonato o columnas Isolute Flash NH<sub>2</sub>.

Cuando se utiliza un método de HPLC preparativa, se aplican las siguientes condiciones:

40 Grad15mins20mlsLipo:

Reactivos:

Los solventes de grado HPLC, ácido fórmico o modificadores de eluyentes alternativos se adquirieron en Sigma Aldrich (Poole, Reino Unido) a menos que se indique otra cosa.

Instrumentación:

45 Se realizaron inyecciones estándar 450uL (con enjuague con aguja) de la muestra, a una concentración de 10 mg/ml en MeOH, en una columna Phenomenex Gemini (10 µm, 250 x 21,2 mm, C18, Phenomenex, Torrance, EE. UU.)

50 La separación cromatográfica a temperatura ambiente se llevó a cabo utilizando el sistema de manipulador de líquidos Gilson GX-281 combinado con una bomba Gilson 322 HPLC (Gilson, Middleton, EE. UU.) durante una elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 100:0 metanol:agua (ambos modificados con 0,1% de ácido fórmico) a una tasa de flujo de 20 ml/min.

Los espectros UV-Vis se adquirieron a 254 nm en un detector Gilson 156 UV-Vis (Gilson, Middleton, EE. UU.).

La recolección se desencadenó mediante señal UV y se recogió utilizando un sistema de manipulador de líquidos Gilson GX-281 (Gilson, Middleton, EE. UU.).

Los datos crudos se procesaron utilizando el software Gilson Trilution.

Cuando se usa un método LCMS, se aplican las siguientes condiciones:

- 5 Método LCT: El análisis LC/MS también se realizó en un detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters Alliance 2795 Separations Module y Waters 2487 acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Waters/Micromass LCt con fuente ESI. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Merck Chromolith SpeedROD (RP-18e, 50 x 4,6 mm) usando una tasa de flujo de 2 ml/min en una elución de gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm o en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando una tasa d
- 10 flujo de 1,5 ml/min en una elución de gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua (solvente B) que contenían ácido fórmico al 0,1%. La elución de gradiente fue la siguiente: 1: 9 (A/B) a 9: 1 (A/B) durante 2.25 min, 9: 1 (A/B) durante 0.75 min, y luego la reversión a 1: 9 (A/B) B) durante 0,3 minutos, finalmente 1: 9 (A/B) durante 0,2 minutos

Cuando se utiliza un método LCMS/HRMS, se aplican las siguientes condiciones:

- 15 Método Agilent ToF: el análisis LC/MS y HRMS se realizó en un HPLC serie 1200 de Agilent y detector de matriz de dyodos acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 6210 con fuente dual APCI/ESI multimodo.

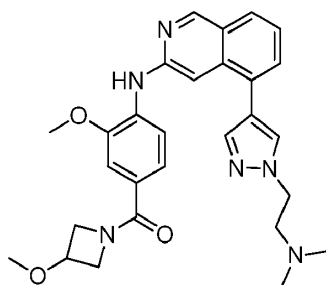
- La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando una tasa de flujo de 1,5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (solvente A) y agua que contenía ácido fórmico al 0,1%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

Las referencias utilizadas para el análisis de HRMS fueron: cafeína [M+H]<sup>+</sup> 195.087652; hexakis (2,2-difluoroetoxi) fosfaceno [M+H]<sup>+</sup> 622,02896; y hexakis (1H,1H,3H-tetrafluoropentoxi) fosfaceno [M+H]<sup>+</sup> 922.009798.

- La LCMS de rutina se realizó utilizando el método LCT, mientras que los datos HRMS se registraron usando el método
- 25 Agilent ToF.

Ejemplo 1

(4-((5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



- 30 Método 1

- Una suspensión de 2-(4-(3-cloroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (Preparación 1, 10 mg, 0.033 mmol), (4-amino-3- metoxifenil) (3-metoxiazetidin-1-il) metanona (Preparación 28, 15.7 mg, 0.066 mmol), xantphos (11.5 mg, 0.02 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3 mg, 0.003 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 mg, 0.27 mmol) en tolueno/DMF (3/1 ml) se agitó a 160°C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con una solución
- 35 de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó por columna SCX-2 eluyendo con NH<sub>3</sub> 2 M/MeOH y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 0-4% de MeOH en EtOAc seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 30%).

- <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 4.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.60 (s, 6H).
- 40

LCMS (ESI) Rt = 1.92 minutos MS m/z 501 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.061

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 1 (Ejemplo 1) anterior usando la cloroisoquinolina apropiada y la anilina apropiada como se describe. Los residuos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con entre 0-6% de MeOH/EtOAc.

5 Método B: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con EtOAc.

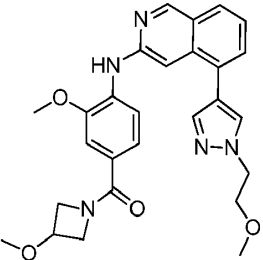
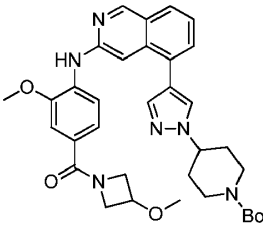
Método C: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 0-12% de MeOH/EtOAc.

Método D: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 60% de EtOAc/ciclohexano seguido de HPLC preparativa.

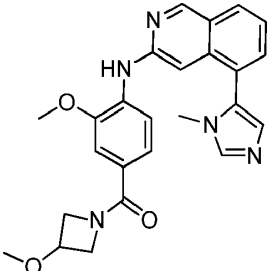
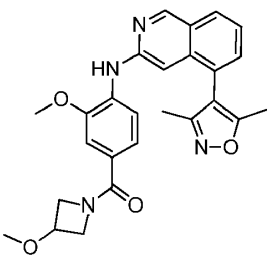
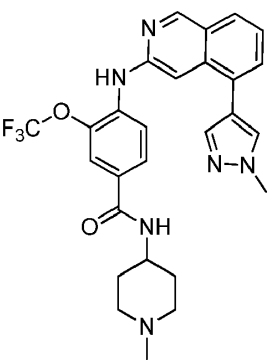
10 Método E: Cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 0-30% de MeOH/EtOAc seguido de HPLC preparativa.

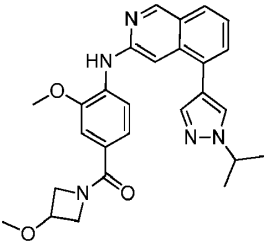
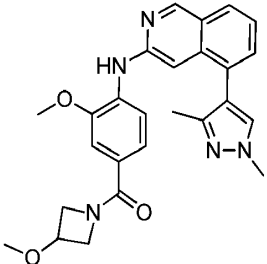
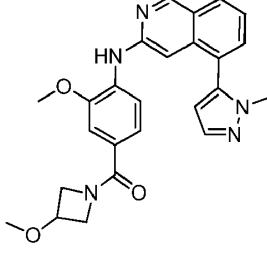
Método F: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 60-100% de EtOAc/ciclohexano.

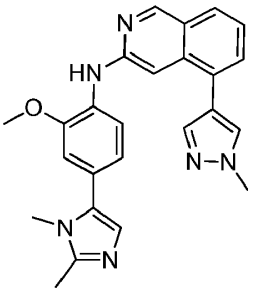
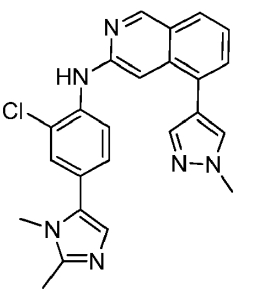
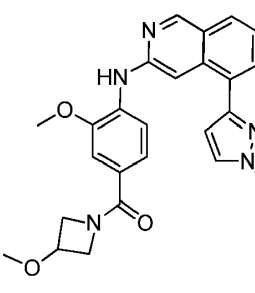
Método G: cromatografía en columna de sílica gel Biotage eluyendo con 40% de EtOAc/ciclohexano.

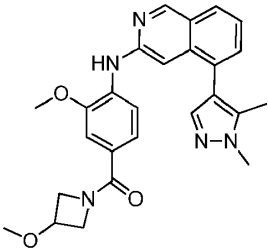
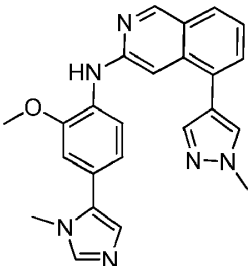
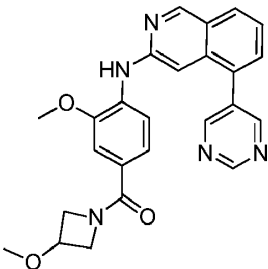
Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
2	(3-Metoxi-4-((5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.06 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 488 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 2) y método de purificación A.	0.014
3	4-(4-(3-((2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.06 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.20 (m, 7H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).  LCMS (ESI) Rt = 3.00 minutos MS m/z 613 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-(4-(3-cloroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Preparación 5)a 140°C y método de purificación B.	0.125

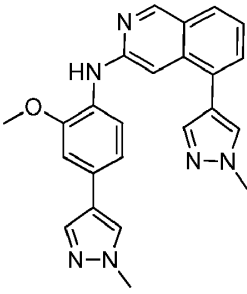
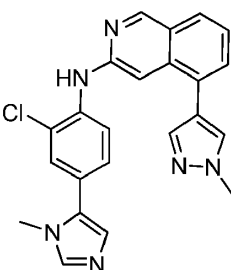
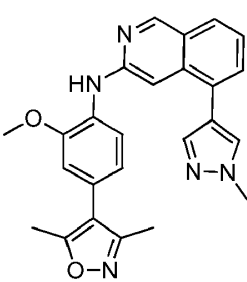


Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
4	(3-Metoxi-4-((5-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.73 minutos MS m/z 444 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)isoquinolina (Preparación 4) y método de purificación C.	0.112
5	4-((5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.65 minutos MS m/z 459 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-(3-cloroisoquinolin-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (Preparación 6) a 140°C y método de purificación D.	0.261
6	4-((5-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.09 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.74 - 3.53 (m, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 1H).  LCMS (ESI) Rt = 2.08 minutos MS m/z 525 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 4-amino- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida (Preparación 26) a 140°C y método de purificación E.	0.293

Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
7	(4-((5-(1-Isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.06 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (septeto, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).  LCMS (ESI) Rt = 2.73 minutos MS m/z 472 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 8) a 140°C y método de purificación A.	0.011
8	(4-((5-(1,3-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.07 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.62 minutos MS m/z 458 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 9) a 140°C y método de purificación A.	0.027
9	(3-Metoxi-4-((5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos MS m/z 444 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)isoquinolina (Preparación 10) a 140°C y método de purificación A.	0.022

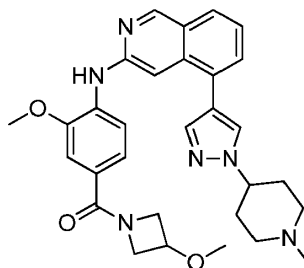
Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
10	<p><i>N</i>-(4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.00 minutos MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 3-cloro-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 18) y método de purificación A.</p>	0.006
11	<p><i>N</i>-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.07 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.95 minutos MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 3-cloro-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)anilina (Preparación 23) a 140°C</p>	0.006
12	<p>(3-Metoxi-4-((5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.25 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos MS m/z 444 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 3-cloro-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)isoquinolina (Preparación 11) a 140°C y método de purificación A.</p>	0.026

Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
13	(4-((5-(1,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos MS m/z 458 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 12) a 140°C y método de purificación A.	0.012
14	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.92 minutos MS m/z 411 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 17) a 140°C y método de purificación A.	0.007
15	(3-Metoxi-4-((5-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.33 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.47 minutos MS m/z 442 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(pirimidin-5-il)isoquinolina (Preparación 13) a 140°C y método de purificación A.	0.098

Ejemplo No	Nombre/estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
16	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.02 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 411 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)anilina (Preparación 19) a 140°C y método de purificación F.	0.071
17	<i>N</i> -(2-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.08 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.94 minutos MS m/z 415 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2-cloro-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 20) a 140°C y método de purificación A.	0.051
18	<i>N</i> -(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.04 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.78 minutos MS m/z 426 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 22) a 140°C y método de purificación G.	0.095

Ejemplo 19:

(3-Metoxi-4-((5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



A una solución de (3-metoxi-4-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Ejemplo 20, 18 mg, 0.035 mmol) en DCM/MeOH (4/2 mL) se agregó ácido acético (2.5 uL, 0.044 mmol) y solución acuosa de formaldehído (38% p/p, 6.0 uL, 0.073 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (11.2 mg, 0.053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante columna SCX-2, eluyendo con 2M NH<sub>3</sub>/MeOH para producir el compuesto del título como aceite amarillo (17 mg, 92%).

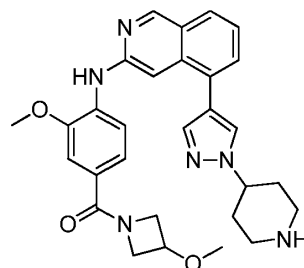
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.09 (m, 7H).

LCMS (ESI) Rt = 1.97 minutos MS *m/z* 527 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.031

Ejemplo 20:

(3-Metoxi-4-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



A una solución de 4-(4-(3-((2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil)-amino)isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (Ejemplo 3, 23 mg, 0.038 mmol) en DCM (8 mL) a 0°C se agregó TFA (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los solventes se eliminaron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante columna SCX-2 eluyendo con 2M NH<sub>3</sub>/MeOH para producir el compuesto del título como aceite amarillo (19 mg, 98%).

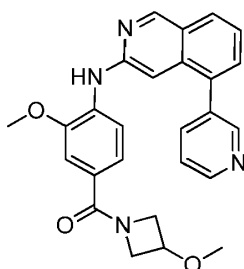
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.97 minutos MS *m/z* 513 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.020

Ejemplo 21:

(3-Metoxi-4-((5-(piridin-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona



## Método 2

Una suspensión de 3-cloro-5-(piridin-3-il)isoquinolina (Preparación 14, 33 mg, 0.14 mmol), (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 28, 32.5 mg, 0.14 mmol), xantphos (55.5 mg, 0.10 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (18.5 mg, 0.08 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (366 mg, 1.12 mmol) en tolueno/DMF (3/1mL) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se purificó mediante columna SCX-2 eluyendo con 2M NH<sub>3</sub>/MeOH y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-4% de MeOH/EtOAc para producir el compuesto del título como aceite amarillo (13 mg, 22%).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.12 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 7.7, 2.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (s, 3H).

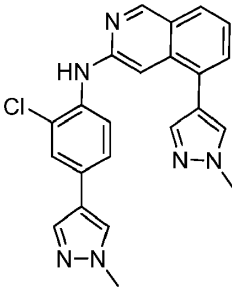
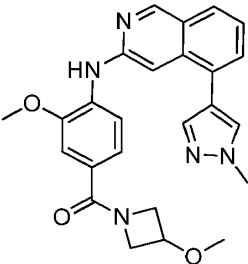
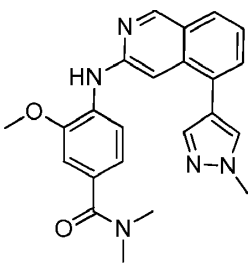
LCMS (ESI) Rt = 2.49 minutos MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 MPS1 IC50 (μM): 0.030

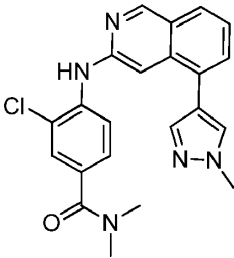
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 2 (Ejemplo 21) anterior usando 3-cloro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y la anilina apropiada como se describe durante 1-2 horas. Los residuos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 60% de EtOAc/ciclohexano.

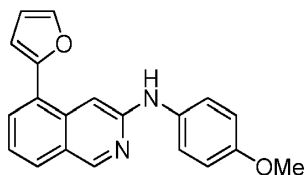
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
22	(3-Cloro-4-((5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.08 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.33 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos 448 [M+H] <sup>+</sup>  Usando (4-amino-3-clorofenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 27).	0.100

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
23	<p><i>N</i>-(2-cloro-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.73 minutos MS m/z 415 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-cloro-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)anilina (Preparación 21).</p>	0.225
24	<p>(3-Metoxi-4-((5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, <i>J</i> = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.340 - 4.22 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H + 3H), 3.94 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 444 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 28).</p>	0.020
25	<p>3-Metoxi-<i>N,N</i>-dimetil-4-((5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.13 (s, 6H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 402 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 4-amino-3-metoxi-<i>N,N</i>-dimetilbenzamida (Preparación 24) y método de purificación A.</p>	0.028



Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
26	3-Cloro- <i>N,N</i> -dimetil-4-((5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.94 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.12 (s, 6H).  LCMS (ESI) <i>Rt</i> = 2.58 minutos MS <i>m/z</i> 406 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-amino-3-cloro- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida (Preparación 25) y método de purificación A.	0.078

Ejemplo 27:

5-(Furan-2-il)-*N*-(4-metoxifenil)isoquinolin-3-amina

5

## Método 3

Se mezclaron 3-Cloro-5-(furan-2-il)isoquinolina (Preparación 15, 41 mg, 0.18 mmol), 4-metoxianilina (29 mg, 0.23 mmol), carbonato de cesio (204 mg, 0.63 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (30 mg, 0.071 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0.018 mmol) y <sup>t</sup>BuOH (3% H<sub>2</sub>O) (1 mL) y la mezcla se calentó a 80°C bajo irradiación de microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en sílica gel *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano para producir el compuesto del título (10 mg, 18%).

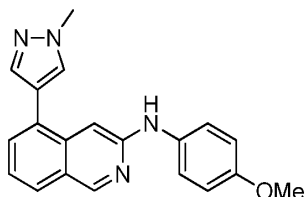
10

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58 - 7.25 (m, 3H), 7.17 - 6.90 (m, 2H), 6.77 - 6.60 (m, 2H), 6.54 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

15 LCMS *m/z* 317 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 317.1285, encontrado 317.1282.

MPS1 IC50 (μM): 3.657

Ejemplo 28:

*N*-(4-Metoxifenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 3 (Ejemplo 27) usando 4-metoxianilina y 3-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7).

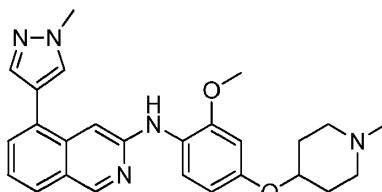
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

5 LCMS *m/z* 331 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>331.1553, encontrado 331.1546

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.666

Ejemplo 29:

*N*-(2-Metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 3 (Ejemplo 27) usando 3-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-yloxi)anilina a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en sílica gel *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano seguido por 0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y finalmente eluyendo con 10% 1M NH<sub>3</sub>/MeOH en DCM para producir el compuesto del título (5 mg, 5%).

15

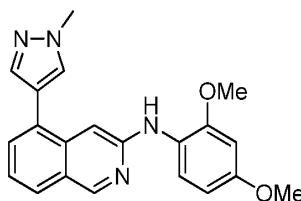
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.86 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 2.43 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (br s, 2H), 1.83 (br s, 2H).

LCMS *m/z* 444 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>444.2394, encontrado 444.2388.

20 MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.017

Ejemplo 30:

*N*-(2,4-Dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina



25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 3 (Ejemplo 27) usando 3-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 7) y 2,4-dimetoxianilina a 80°C durante 1.5 horas seguido por 100°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró en sílica gel *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano para producir el compuesto del título (22 mg, 27%).

30 <sup>1</sup>H RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

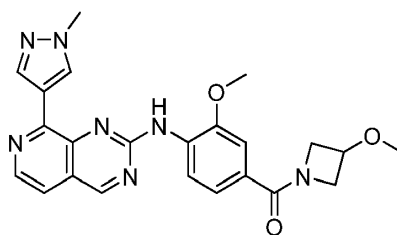
LCMS *m/z* 61 [M+H]<sup>+</sup> HRMS (ESI) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>361.1659, encontrado 361.1661.

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.074

Ejemplo 31:

(3-metoxi-4-((8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona

35



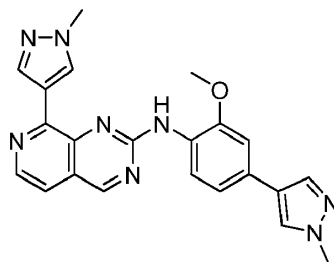
Una solución de (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 28, 56 mg, 0.237 mmol), TFA (46  $\mu$ L, 0.601 mmol) y 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 35, 35 mg, 0.121 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0.6 mL) se calentó hasta reflujo durante 5 horas y luego hasta 80°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se concentraron in vacuo y purificaron mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0 a 10% de MeOH en EtOAc para producir el compuesto del título (11 mg, 20%).  
<sup>1</sup>H <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 3H), 3.89 - 3.87 (m, 7H), 3.25 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446.1935, encontrado 446.1925.

MPS1 IC50 ( $\mu$ M): - no data

Ejemplo 32:

*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



#### Método 4

Una solución de 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 19, 42 mg, 0.207 mmol) TFA (45  $\mu$ L, 0.588 mmol) y 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 35, 31 mg, 0.107 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0.6 mL) se calentó hasta 130°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (21 mg, 48%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.35 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 413.1833, encontrado 413.1823.

MPS1 IC50 ( $\mu$ M): 0.008

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 4 (Ejemplo 32) anterior usando la piridopirimidina apropiada y la anilina apropiada como se describe. Los residuos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

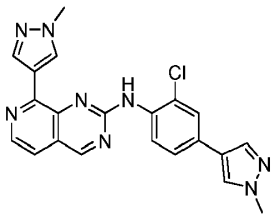
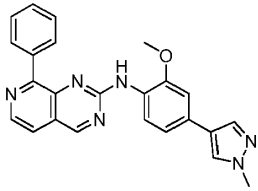
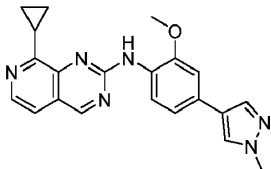
Método A: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-40% de EtOAc en DCM seguido por 0-60% de EtOAc en ciclohexano.

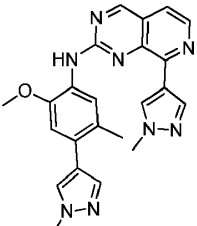
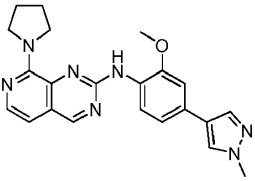
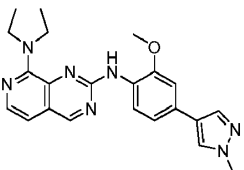
Método B: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-60% o 0-70% de EtOAc en ciclohexano.

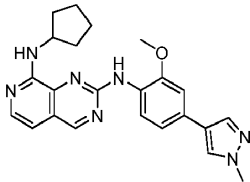
Método C: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano.

Método D: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-70% de EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0-2% de MeOH en DCM seguido por HPLC preparativa eluyendo con 10% a 90% de MeOH en H<sub>2</sub>O (0.1% de ácido fórmico).

Método E: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM.

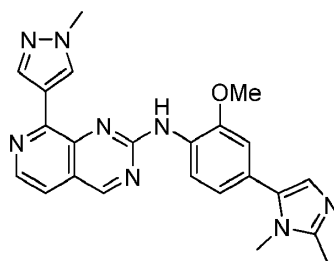
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
33	N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.69 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>8</sub> [M+H] <sup>+</sup> 417.1337, encontrado 417.1327.  Usando 2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 21) durante 2 horas.	-
34	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 409.1771, encontrado 409.1763.  Usando 2-(metilsulfonyl)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 36) y el método A.	0.014
35	8-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 4H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 373.1771, encontrado 373.1773.  Usando 8-ciclopropil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 38) y método de purificación B.	0.096

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
36	<p><i>N</i>-(2-metoxi-5-metil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.1989, encontrado 427.1980; LCMS (ESI) Rt = 2.65 minutos 427 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-metoxi-5-metil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)anilina (Preparación 40) a 130 °C durante 4.5 horas y método de purificación E.</p>	0.100
37	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) : δ 9.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 402.2037, encontrado 402.2040.</p> <p>Usando 2-(metilsulfonil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidina (Preparación 41) a 180°C con una alícuota extra de TFA (50 uL) durante 2 horas adicionales y método de purificación C.</p>	0.008
38	<p><i>N</i><sup>8</sup>,<i>N</i><sup>8</sup>-dietil-<i>N</i>2-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) : δ 9.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H), 1.02 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 404.2193, encontrado 404.2191.</p> <p>Usando <i>N,N</i>-dietil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 42) a 170°C durante 4 horas seguido por el método D.</p>	0.069

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
39	<p><i>N</i>8-ciclopentil-<i>N</i>2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2182.</p> <p>Usando <i>N</i>-ciclopentil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 43) a 170°C durante 4 horas seguido por el método B.</p>	0.007

Ejemplo 40:

*N*-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



5

Una solución de *N*-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 55, 37 mg, 0.151 mmol) en THF (1 mL) se trató con hidruro de sodio (10 mg, 0.250 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 35, 50 mg, 0.173 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregaron NaOH acuoso (2M, 0.5 mL) y MeOH (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (9 mg, 14%).

10

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

15

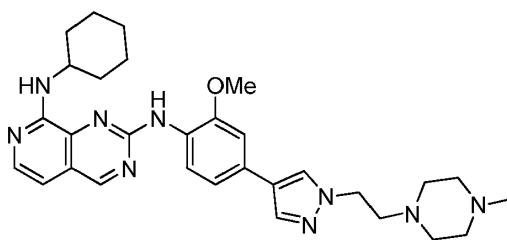
HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.1989, encontrado 427.1991.

MPS1 IC50 (μM): 0.004

20

Ejemplo 41:

*N*<sup>8</sup>-ciclohexil-*N*2-(2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 anterior usando *N*-(2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 61) y *N*-ciclohexil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 44). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 15 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (51 mg, 48%).

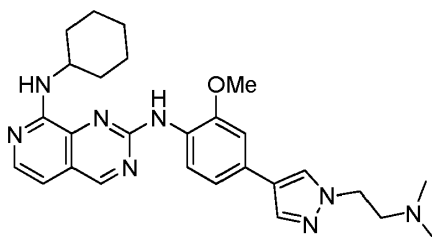
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.45 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.45 - 1.34 (d, 4H), 1.29 (br s, 1H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>9</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 542.3350, encontrado 542.3320.

MPS1 IC50 (μM): 0.003

Ejemplo 42:

*N*8-ciclohexil-*N*2-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 64) y *N*-ciclohexil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 44). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (26 mg, 25%).

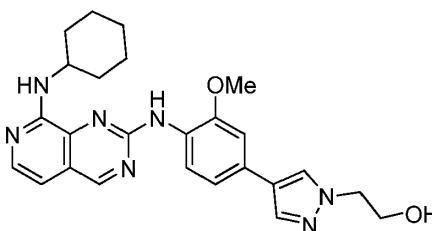
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 4H), 1.34 - 1.23 (m, 1H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 487.2928, encontrado 487.2921

MPS1 IC50 (μM): 0.003

Ejemplo 43:

2-(4-(4-((8-(ciclohexilamino)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)etanol



Una solución de *N*-(4-(1-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 67, 124 mg, 0.248 mmol) en THF (1.5 mL) se trató con hidruro de sodio (14 mg, 0.350 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó *N*-ciclohexil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 44, 79 mg, 0.258 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregaron NaOH acuoso (2M, 1 mL) y MeOH (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en ciclohexano dar el éter de sililo (53 mg, 31%).

Una solución de éter de sililo (30 mg, 0.043 mmol) en THF (0.4 mL) se trató con TBAF (1M en THF, 100 µl, 0.100 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo fue adsorbido sobre sílica. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (12 mg, 60%).

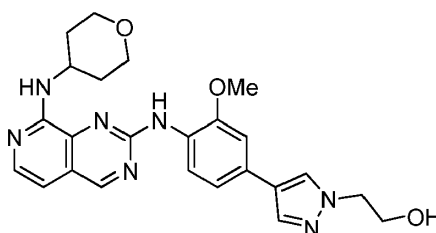
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460.2455, encontrado 460.2454.

MPS1 IC<sub>50</sub> (µM): 0.014

Ejemplo 44:

2-(4-(3-metoxi-4-((8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 43 usando *N*-(4-(1-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 67) y 2-(metilsulfonyl)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 45). El intermediario silil éter se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 55% de EtOAc en ciclohexano y el compuesto del título fue purificado usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc (6 mg, 85%).

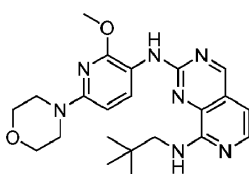
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.20 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 462.2248, encontrado 462.2239

MPS1 IC<sub>50</sub> (µM): 0.003

Ejemplo 45:

*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)-*N*<sup>8</sup>-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)formamida (Preparación 71) y 2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó



mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH EtOAc seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl (0.5 M, 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó adicionalmente mediante el paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH - 1 M NH<sub>3</sub> en MeOH, para producir el compuesto del título (10 mg, 14%).

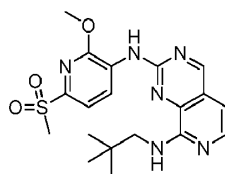
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 424.2455, encontrado 424.2446; LCMS (ESI) Rt = 2.18 minutos MS *m/z* 424.07 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.013

Ejemplo 46:

*N*2-(2-metoxi-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(2-metoxi-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)formamida (Preparación 73) y 2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl (0.5 M, 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se trituró con DCM y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3 mg, 6%).

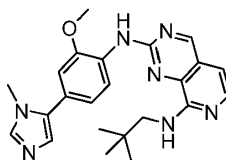
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 417.1703, encontrado 417.1699; LCMS (ESI) Rt = 2.02 minutos MS *m/z* 416.99 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.017

Ejemplo 47:

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



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 74) y 2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de MeOH en EtOAc seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (7.5 mg, 38%).

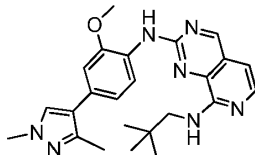
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.63 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 418.2360, encontrado 418.2341; LCMS (ESI) Rt = 1.45 minutos MS *m/z* 418.12 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.002

Ejemplo 48:

*N*2-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 76) y 2-(metilsulfonil)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (4 mg, 21%).

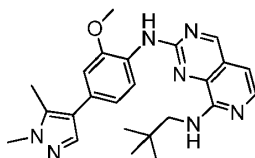
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.63 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2502; LCMS (ESI) Rt = 2.37 minutos MS *m/z* 432.09 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.005

- 15 Ejemplo 49:

*N*2-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 77) y 2-(metilsulfonil)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con, 50-90% de EtOAc en ciclohexano. El residuo se pasó a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH-1M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (5 mg, 8%).

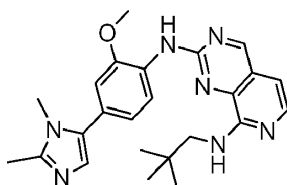
- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2504; LCMS (ESI) Rt = 2.33 minutos MS *m/z* 432.10 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.005

- 30 Ejemplo 50:

*N*2-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 55) y 2-(metilsulfonil)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47).

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc. El residuo se purificó mediante paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH-1M NH<sub>3</sub> en MeOH. El residuo se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con 0.1M HCl (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó adicionalmente mediante un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH-1M NH<sub>3</sub> en MeOH seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-7% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (5.5 mg, 21 %).

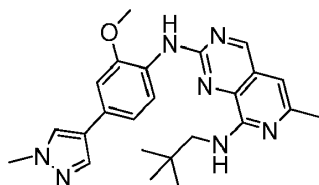
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.12 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2504; LCMS (ESI) Rt = 1.49 minutos MS *m/z* 432.37 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.007

Ejemplo 51:

*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metil-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



A una suspensión enfriada (0°C) de *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 56, 8.5 mg, 0.037 mmol) en THF (1 mL) se agregó NaH (60% de dispersión en aceite, 2.4 mg, 0.059 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó 6-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 54, 12.5 mg, 0.040 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc y DCM (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano. El residuo se purificó mediante paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH-1M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (5.0 mg, 32%).

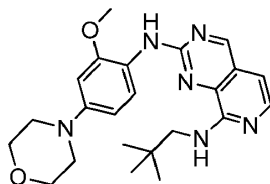
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2505; LCMS (ESI) Rt = 2.32 minutos MS *m/z* 432.36 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.029

Ejemplo 52:

*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-*N*8-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida (Preparación 80) y 2-(metilsulfonyl)-*N*-neopentilpirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 47). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (55.5 mg, 77%).

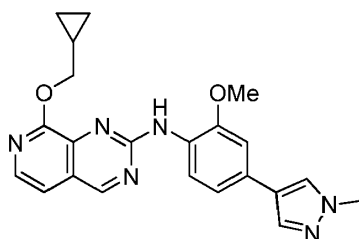
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 4H), 1.06 (s, 9H).

5 HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 423.2503, encontrado 423.2498; LCMS (ESI) Rt = 2.07 minutos MS *m/z* 423.36 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.008

Ejemplo 53:

8-(ciclopropilmetoxi)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 40 usando *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 56) y 8-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 69). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 75% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (27 mg, 52%).

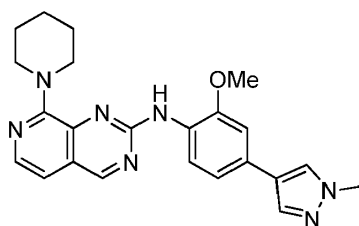
15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.49 - 0.39 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 403.1877, encontrado 403.1871.

MPS1 IC50 (μM): 0.098

20 Ejemplo 54:

*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



Método 5

25 Una mezcla de 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 27 mg, 0.074 mmol) y piperidina (100 μL, 1.010 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (0.7 mL) se agitó a 120°C durante 2 horas en un vial de tapa cerrada. La reacción se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (24 mg, 77%).

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 1.76 - 1.57 (m, 6H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2190.

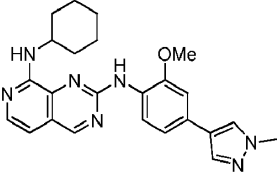
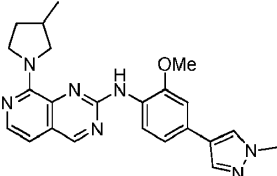
35 MPS1 IC50 (μM): - no data

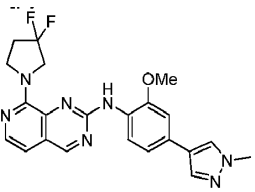
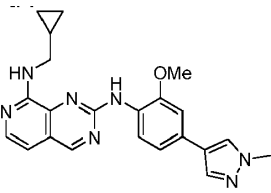
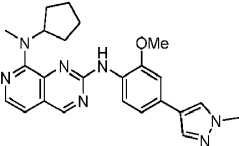
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 5 (Ejemplo 54) anterior usando 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94) y la amina apropiada como se describió. Donde se usó el hidrocloreto de amina, también se agregó trietilamina (190uL, 0.373 mmol) a la reacción. Los residuos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

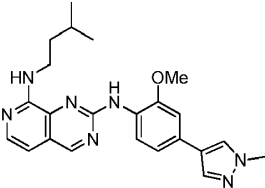
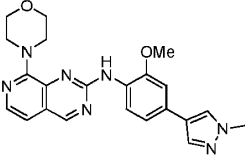
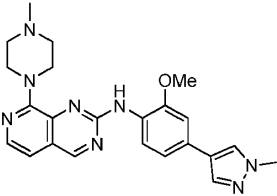
5 Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% o 0-10% de MeOH en DCM.

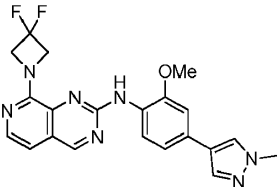
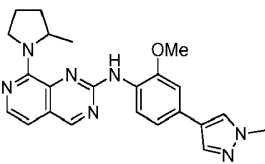
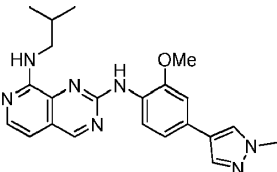
Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc.

Método C: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-70% de EtOAc en ciclohexano seguido por HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con 10-90% de MeOH en agua (0.1% de ácido fórmico).

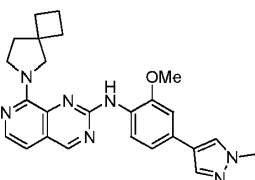
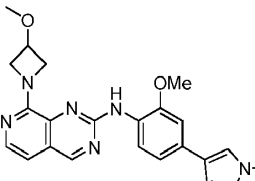
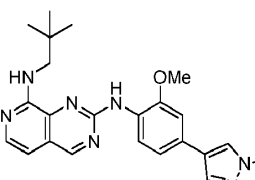
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
55	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 4H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 430.2350, encontrado 430.2347. Usando ciclohexilamina a 130°C durante 6 horas.	0.009
56	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 4H), 3.71 (q, <i>J</i> = 10.9, 9.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2201.  Usando clorhidrato de 3-metilpirrolidina.	0.010

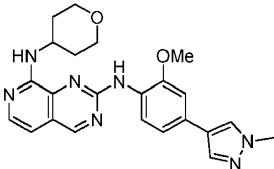
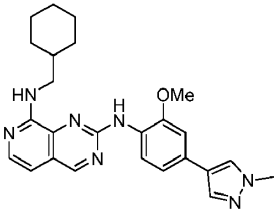
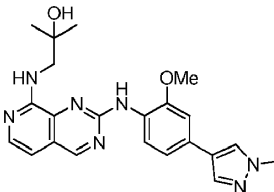
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
57	8-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (tt, <i>J</i> = 14.3, 7.4 Hz, 2H). <sup>19</sup> F NMR (471 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ -100.17 (s). HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 438.1848, encontrado 438.1839.  Usando clorhidrato 3,3-difluoropirrolidina durante 5 horas.	0.012
58	N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.54 - 0.43 (m, 2H), 0.35 - 0.26 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 402.2037, encontrado 402.2030  Usando ciclopropilmetanamina a 130°C durante 7 horas.	0.006
59	N8-ciclopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 430.2350, encontrado 430.2360  Usando N-metilciclopentanamina a 130°C durante 12 horas.	0.045

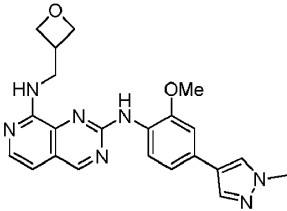
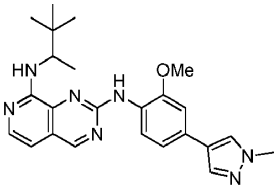
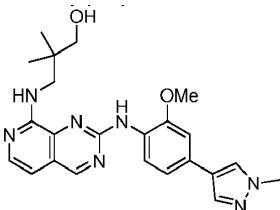
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
60	N8-isopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.2, 5.9 Hz, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 418.2350, encontrado 418.2355.  Usando 3-metilbutan-1-amina durante 3 horas.	0.021
61	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 8H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1983.  Usando morfolina durante 3 horas.	0.003
62	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H).  HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 431.2302, encontrado 431.2295.  Usando 1-metilpiperazina a 130°C durante 6 horas y se purificó usando el método A.	0.009

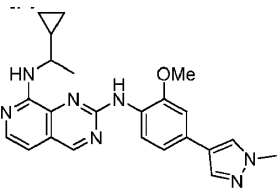
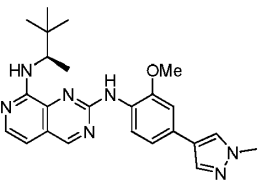
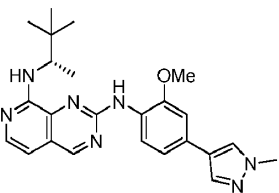
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
63	8-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).  <sup>19</sup> F NMR (471 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ -99.23 (s). HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 424.1692, encontrado 424.1681.  Usando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina a 130°C durante 4 horas.	0.025
64	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2180.  Usando 2-metilpirrolidina a 130°C durante 5 horas.	0.006
65	N8-isobutil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 1.99 (dp, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 404.2193, encontrado 404.2177.  Usando 2-metilpropan-1-amina a 130°C durante 5 horas.	0.008

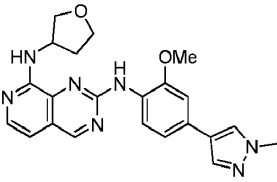
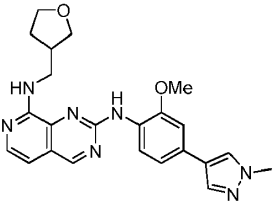
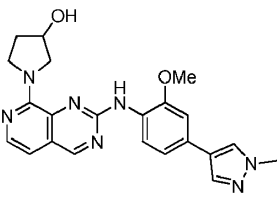


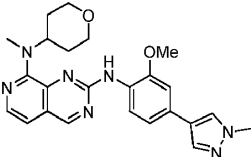
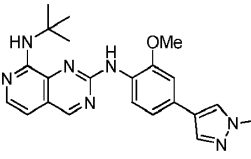
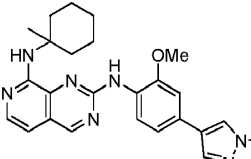
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
66	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 8H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 442.2350, encontrado 442.2326  Usando 6-azaespiro[3,4]octano a 130°C durante 4 horas.	0.008
67	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1966.  Usando clorhidrato de 3-metoxiazetidina a 130°C durante 5 horas y método de purificación B.	0.010
68	N8-ciclohexil-N2-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 2H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 418.2350, encontrado 418.2352.  Usando 2,2-dimetilpropan-1-amina a 130°C durante 5 horas.	0.008

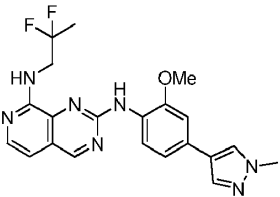
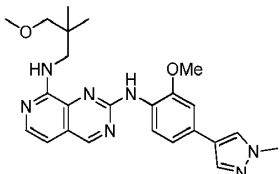
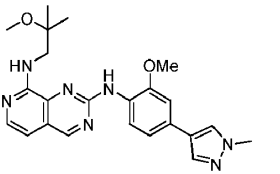
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
69	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 8H), 3.49 (td, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 1.98 (br d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 432.2142, encontrado 432.2135.  Usando tetrahidro-2H-piran-4-amina a 135°C durante 6 horas y método de purificación B.	0.003
70	N8-(ciclohexilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 7H), 1.29 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.96 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 444.2506, encontrado 444.2497.  Usando ciclohexilmetanamina a 130°C durante 8 horas.	0.061
71	1-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2-metilpropan-2-ol 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 420.2142, encontrado 420.2138.  Usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol a 130°C durante 8 horas y método de purificación B.	0.006

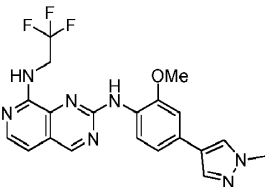
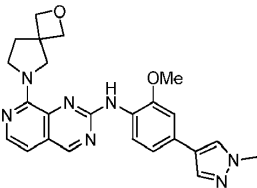
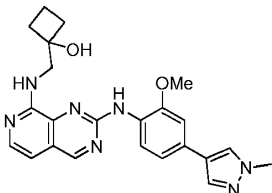
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
72	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-3-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H).  HRMS (ESI MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1986.  Usando oxetan-3-il-metanamina a 130°C durante 8 horas y método de purificación B.	0.005
73	N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2503.  Usando 3,3-dimetilbutan-2-amina a 140°C durante 18 horas.	0.012
74	3-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2,2-dimetilpropan-1-ol 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 434.2299, encontrado 434.2296.  Usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol a 130°C durante 4 horas.	0.004

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
75	N8-(1-ciclopropiletil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.50 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 0.67 - 0.54 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 1H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2189.  Usando 1-ciclopropiletanamina a 130°C durante 8 horas y método de purificación C.	0.004
76	(R)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2504.  Usando (R)-3,3-dimetilbutan-2-amina a 140°C durante 18 horas.	0.009
77	(S)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2503.  Usando (S)-3,3-dimetilbutan-2-amina a 140°C durante 18 horas.	0.005

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
78	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahydrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 8H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1983.  Usando tetrahydrofuran-3-amina a 140°C durante 24 horas y método de purificación B.	0.008
79	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((tetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.15 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J = 7.1, 5.9, 1.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.68 (dddd, J = 12.2, 7.9, 6.8, 5.6 Hz, 1H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 432.2142, encontrado 432.2137.  Usando (tetrahydrofuran-3-il)metanamina a 135°C durante 18 horas y método de purificación B.	0.005
80	1-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-ol 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 9H), 3.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1982.  Usando pirrolidin-3-ol a 135°C durante 7 horas y método de purificación A.	0.006

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
81	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metil-N8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 3H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.95 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.81 (qd, J = 12.1, 4.5 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 446.2299, encontrado 446.2295.  Usando N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina 135°C durante 17 horas y método de purificación A.	0.033
82	N8-tert-butil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 404.2193, encontrado 404.2191.  Usando 2-metilpropan-2-amina a 140°C durante 7 días.	0.025
83	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-metilciclohexil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.62 - 1.37 (m, 9H), 1.32 - 1.19 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 444.2506, encontrado 444.2521.  Usando clorhidrato de 1-metilciclohexanamina a 130°C durante 7 días y método de purificación C.	0.019

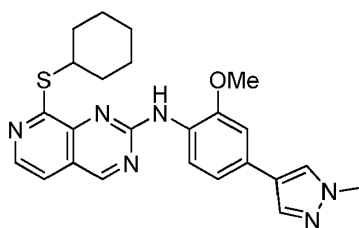
Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
84	N8-(2,2-difluoropropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 14.2, 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.66 (t, J = 19.0 Hz, 3H). <sup>19</sup> F NMR (471 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ - 94.22 (s).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 426.1848, encontrado 426.1842.  Usando clorhidrato de 2,2-difluoropropan-1-amina a 140°C durante 24 horas.	0.014
85	N8-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 0.95 (s, 6H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 448.2455, encontrado 448.2451.  Usando clorhidrato de 3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-amina durante 2 horas.	0.024
86	N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 434.2299, encontrado 434.2296.  Usando 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina durante 24 horas.	0.005

Ejemplo No.	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
87	N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).  <sup>19</sup> F NMR (471 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ -70.33 (s). HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 430.1598, encontrado 430.1593.  Usando ácido 2,2,2-trifluoroetanamina, trifluoroacético y 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de N-metil-2-pirrolidinona a 130°C durante 6 horas.	0.075
88	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 444.2142, encontrado 444.2137.  Usando (2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-amina a 130°C durante 4 horas y método de purificación B.	0.003
89	1-((2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-ilamino)metil)ciclobutanol 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.74 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H).  HRMS (ESI) MS m/z calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 432.2142, encontrado 432.2161.  Usando 1-(aminometil)ciclobutanol a 130°C durante 4 horas y método de purificación B.	0.007

Ejemplo 90:

8-(ciclohexiltio)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina





Una mezcla de 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 26 mg, 0.071 mmol) y carbonato de potasio (15 mg, 0.109 mmol) en DMF (0.35 mL) se trató con ciclohexanotiol (12  $\mu$ L, 0.098 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregaron un lote adicional de carbonato de potasio (10 mg, 0.07 mmol) y tiol (12  $\mu$ L, 0.098 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se detuvo con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (30 mg, 94%).

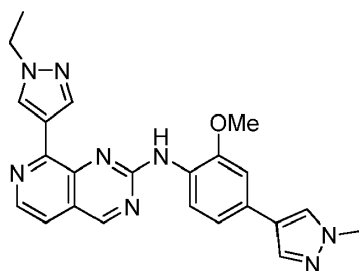
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.35 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.28 (m, 1H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 447.1962, encontrado 447.1948.

MPS1 IC50 ( $\mu$ M): 0.234

Ejemplo 91:

8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



Una solución de 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 35 mg, 0.095 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (32 mg, 0.144 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (8 mg, 9.79  $\mu$ mol) se disolvió en THF (0.6 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (0.2 mL) y se calentó hasta 65°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (28 mg, 68%).

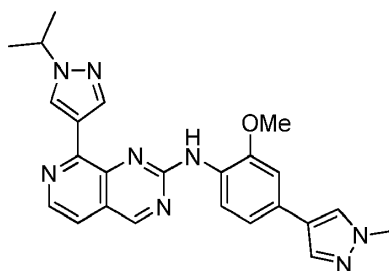
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.35 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.1989, encontrado 427.1967.

MPS1 IC50 ( $\mu$ M): 0.010

Ejemplo 92:

8-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 91 usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Después de calentar hasta 65°C durante 18 horas, se agregaron un lote adicional de catalizador (8 mg, 9.79  $\mu$ mol) y éster borónico (17 mg, 0.07), y la mezcla se calentó hasta 65°C durante 3 horas.

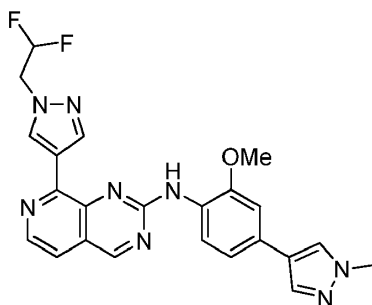
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.2146, encontrado 441.2122.

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.014

Ejemplo 93:

8-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 91 usando 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Preparación 112). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (18 mg, 41%).

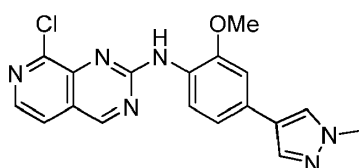
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.18 (m, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz, DMSO)  $\delta$  -122.71 (d,  $J$  = 54.8 Hz).

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  463.1801, encontrado 463.1808.

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.010

Ejemplo 94:

8-cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



Una solución de *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 56, 24 mg, 0.104 mmol) en THF (1 mL) se trató con hidruro de sodio (7 mg, 0.175 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 97, 33 mg, 0.135 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregaron NaOH acuoso (2M, 0.5 mL) y MeOH (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (30 mg, 79%).

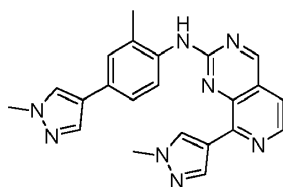
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.47 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.81 minutos MS *m/z* 367 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.164

Ejemplo 95:

- 15 8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



- 20 A una solución de 8-cloro-*N*-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 113, 12 mg, 0.034 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se agregó pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (14 mg, 0.068 mmol), carbonato de cesio (17 mg, 0.051 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mg, 1.71 μmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-15% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (7 mg, 52%).

- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

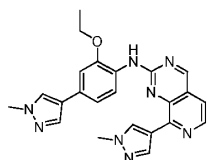
HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 397.1884, encontrado 397.1878;

LCMS (ESI) Rt = 2.37 minutos MS *m/z* 397.05 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 MPS1 IC50 (μM): 0.021

Ejemplo 96:

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



- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 95 usando

8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 114) y pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico.

- 40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

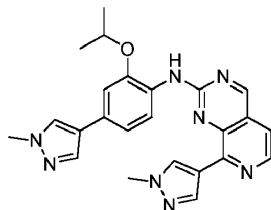
HRMS (ESI) MS m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.1989, encontrado 427.1984.

LCMS (ESI) RT = 2.66 minutos MS m/z 427.03 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.008

Ejemplo 97:

5 *N*-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 95 usando 8-cloro-*N*-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 115) y pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.74 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

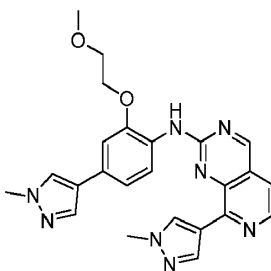
HRMS (ESI) MS m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 441.2146, encontrado 441.2139.

15 LCMS (ESI) Rt = 2.75 minutos MS m/z 441.05 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.049

Ejemplo 98:

*N*-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 95 usando 8-cloro-*N*-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 116) y pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico.

25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 3H).

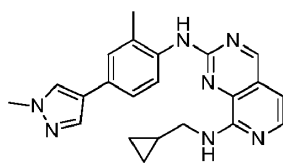
HRMS (ESI) MS m/z calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 457.2095, encontrado 457.2089

LCMS (ESI) Rt = 2.45 minutos MS m/z 457.02 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.146

30 Ejemplo 99:

*N*8-(ciclopropilmetil)-*N*2-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



A una solución de 8-cloro-*N*-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 113, 40 mg, 0.114 mmol) en NMP (3 mL) se agregó ciclopropanometilamina (0.1 mL, 1.140 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (20 mL) y EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (4.2 mg, 10%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.51 (br t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 0.60 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 5.0 Hz, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H).

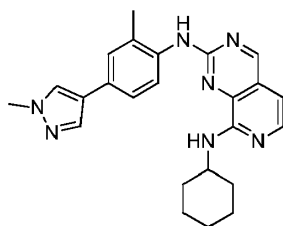
HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 386.2088, encontrado 386.2083.

LCMS (ESI) Rt = 1.81 minutos MS *m/z* 386.10 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.008

Ejemplo 100:

*N*8-ciclohexil-*N*2-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 99 usando ciclohexilamina.

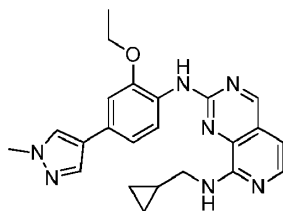
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.40 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 4H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 414.2401, encontrado 414.2398.

LCMS (ESI) Rt = 2.03 minutos MS *m/z* 414.08 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): no data

Ejemplo 101: *N*8-(ciclopropilmetil)-*N*2-(2-etoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 99 usando 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 114) y ciclopropanometilamina durante 5 horas. El residuo se purificó adicionalmente mediante el paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 0.5 M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (2.6 mg, 5%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 0.65 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 4.0 Hz, 2H), 0.40 (app q, *J* = 5.0 Hz, 2H).

5 HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 416.2193, encontrado 416.2185.

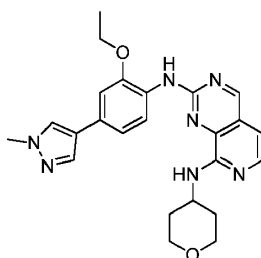
LCMS (ESI) Rt = 2.13 minutos MS *m/z* 416.08 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.049

Ejemplo 102:

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

10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 99 usando 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (Preparación 114) y 4-aminotetrahidropirano. El residuo se purificó adicionalmente mediante el paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 1M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (3 mg, 9%).

15

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.40 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (td, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

20 HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446.2299, encontrado 446.2299.

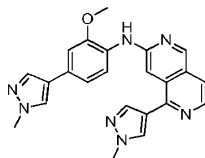
LCMS (ESI) Rt = 2.16 minutos MS *m/z* 446.01 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC50 (μM): 0.010

Ejemplo 103:

*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina

25



#### Método 6

A una solución de trifluorometanosulfonato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-ilo (Preparación 90, 7 mg, 0.020 mmol) en 1,4-dioxano (1.5 ml) se agregó 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina (Preparación 19, 5 mg, 0.023 mmol), carbonato de cesio (9 mg, 0.028 mmol), xantphos (0.51 mg, 0.879 μmol) y Pd(dba)<sub>2</sub> (1 mg, 1.1739 μmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano seguido por 10% de MeOH en EtOAc. El residuo se pasó a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100% de MeOH seguido por 1M NH<sub>3</sub> en MeOH, para dar el compuesto del título (2.2 mg, 27%).

30

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H).

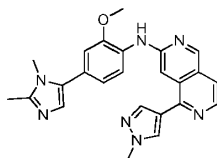
35

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{21}N_7O$   $[M+H]^+$  412.1880, encontrado 412.1876; LCMS (ESI)  $R_t$  = 2.30 minutos  
MS  $m/z$  412.07  $[M+H]^+$

MPS1 IC50 ( $\mu M$ ): 0.012

Ejemplo 104:

- 5 *N*-(4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 6(Ejemplo 103) usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 18) durante 18 horas. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de MeOH en EtOAc.

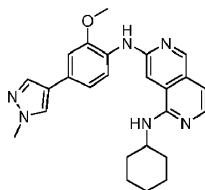
$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

- 15 HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $C_{24}H_{23}N_7O$   $[M+H]^+$  426.2037, encontrado 426.2029; LCMS (ESI)  $R_t$  = 1.62 minutos  
MS  $m/z$  426.05  $[M+H]^+$

MPS1 IC50 ( $\mu M$ ): 0.007

Ejemplo 105:

*N*1-ciclohexil-*N*7-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 6(Ejemplo 103) usando trifluorometanosulfonato de 5-(ciclohexilamino)-2,6-naftiridin-3-ilo (Preparación 93) y 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina (Preparación 19) durante 18 horas. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM.

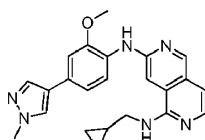
- 25  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.19-2.14 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 3H).

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $C_{25}H_{28}N_6O$   $[M+H]^+$  429.2397, encontrado 429.2394; LCMS (ESI)  $R_t$  = 2.02 minutos  
MS  $m/z$  429.07  $[M+H]^+$

- 30 MPS1 IC50 ( $\mu M$ ): 0.056

Ejemplo 106:

*N*1-(ciclopropilmetil)-*N*7-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 6(Ejemplo 103) usando trifluorometanosulfonato de 5-((ciclopropilmetil)amino)-2,6-naftiridin-3-ilo (Preparación 96) y 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 19) durante 3 horas. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM.

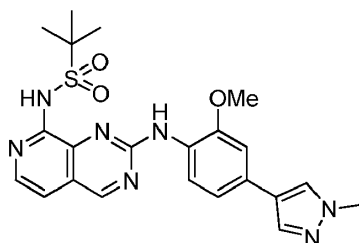
- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.85 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).

HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  401.2084, encontrado 401.2077; LCMS (ESI)  $R_t$  = 1.89 minutos MS  $m/z$  401.06  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.082

Ejemplo 107:

*N*-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida



- 15 Una mezcla de 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 27 mg, 0.074 mmol), *tert*-butil sulfonamida (13 mg, 0.095 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2 mg, 2.183  $\mu\text{mol}$ ), carbonato de cesio (34 mg, 0.104 mmol) y DavePhos (3 mg, 7.61  $\mu\text{mol}$ ) en 1,4-dioxano (0.7 mL) (desgasificado) se agitó a 100°C durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante
- 20 cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 90% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (29 mg, 85%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

- 25 HRMS (ESI) MS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468.1812, encontrado 468.1808.

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.039

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 5(Ejemplo 54) anterior usando 8-cloro-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94) y la amina apropiada como se describió. Los residuos de reacción crudos se purificaron como anteriormente o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

- 30 Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% o 0-10% de MeOH en DCM.

Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc.

Método C: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-70% de EtOAc en ciclohexano seguido por HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con 10-90% de MeOH en agua (0.1% de ácido fórmico).

- 35 Método D: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con ya sea 0-5% o 0-20% de MeOH en ya sea DCM o EtOAc.

Método E: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con entre 0-20% de MeOH en DCM.

Método F: Elución a través de una columna SCX-2 seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc.

- 40 Método G: Elución a través de una columna SCX-2 seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 1-10% de MeOH/aq  $\text{NH}_3$ (10/1) en DCM.

Método I: Elución a través de una columna SCX-2 usando 1M seguido por amoníaco metanólico 7M seguido por trituración con MeOH.

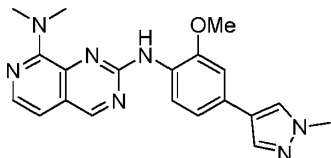
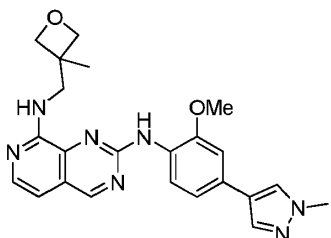
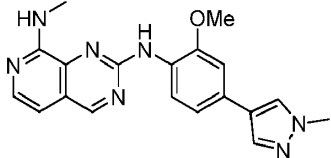


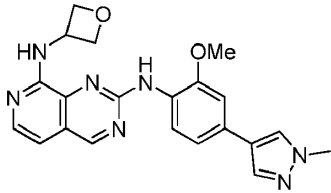
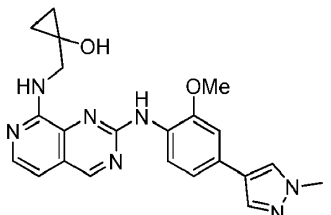
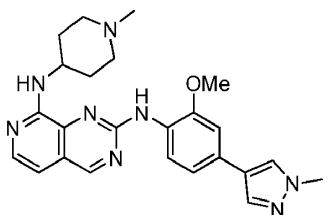
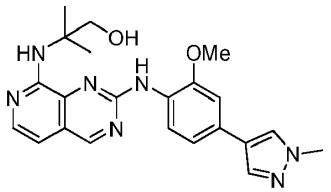
Método J: Elución a través de una columna SCX-2 seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% EtOH en DCM.

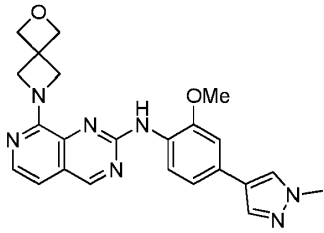
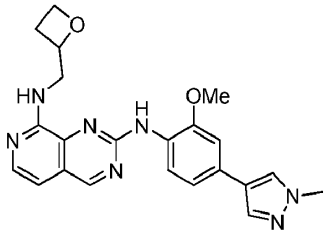
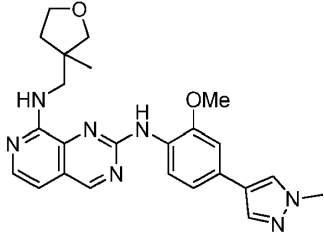
Método K: Trituración con éter.

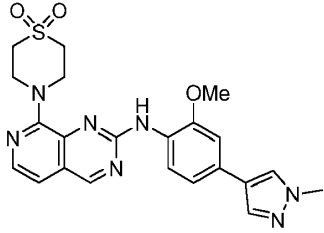
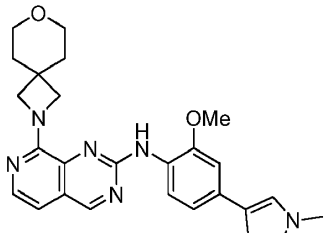
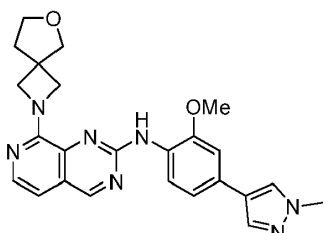
Método L: Elución a través de una columna SCX usando 50% de MeOH en cloroformo seguido por 50% cloroformo en 7N NH<sub>3</sub>/MeOH.

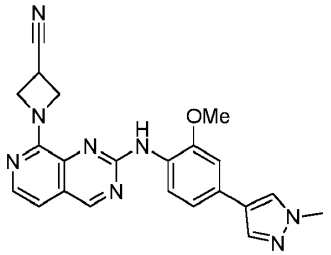
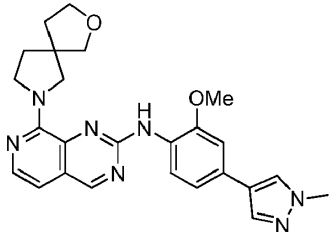
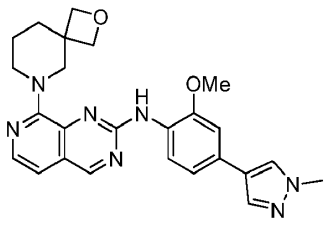
5

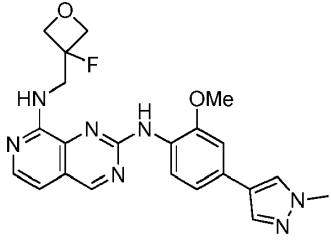
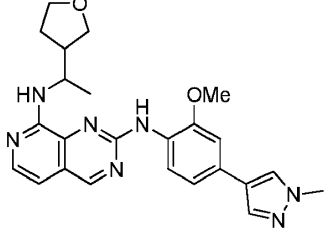
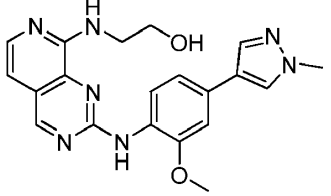
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
108	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>,<i>N</i><sup>8</sup>-dimetilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.21 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 376.1880, encontrado 376.1876.</p> <p>Usando 2M dimetilamina en THF a 100°C durante 5 horas.</p>	0.016
109	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (br. s, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 8H), 3.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432.2142, encontrado 432.2137.</p> <p>Usando (3-metiloxetan-3-il)metanamina a 130° durante 8 horas y método de purificación B.</p>	0.002
110	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 362.1724, encontrado 362.1746.</p> <p>Usando 2M metilamina en THF a 100°C durante 10 horas.</p>	0.017

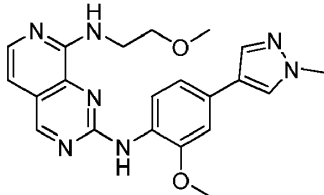
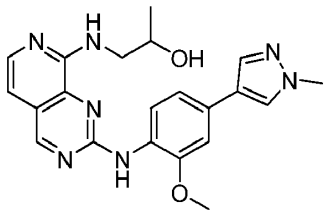
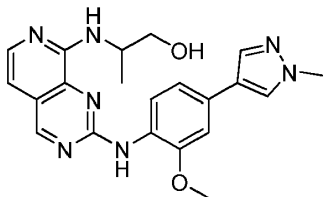
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
111	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 404.1829, encontrado 404.1827.</p> <p>Usando oxetan-3-amina a 130°C durante 3 horas y método de purificación D.</p>	>1
112	<p>1-((2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-ilamino)metil)ciclopropanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 0.62 - 0.58 (m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1995.</p> <p>Usando 1-(aminometil)ciclopropanol a 130°C durante 6 horas.</p>	0.005
113	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>-(1-metilpiperidin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.60 (br. d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (br. s, 2H), 2.30 (br. s, 5H), 2.08 - 1.95 (br. m, 2H), 1.76 - 1.57 (br. m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 445.2459, encontrado 445.2458.</p> <p>Usando 1-metilpiperidin-4-amina a 130°C durante 10 horas y método de purificación E.</p>	0.009
114	<p>2-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-ilamino)-2-metilpropan-1-ol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.38 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 420.2142, encontrado 420.2146.</p> <p>Usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol puro a 130°C durante 36 horas.</p>	0.017

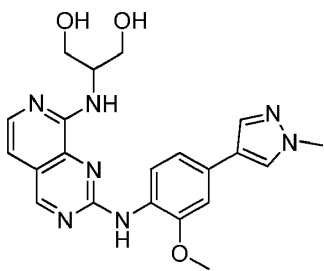
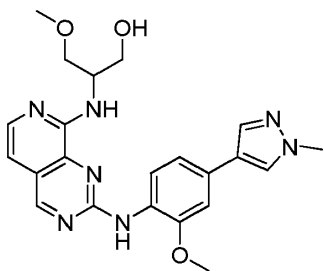
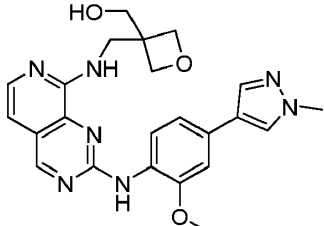
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
115	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.46 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 430.1986, encontrado 430.1990.</p> <p>Usando oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano y trietilamina a 130° durante 6 horas y método de purificación B.</p>	0.003
116	<p>N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-(oxetan-2-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 7.1, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.3, 5.8 Hz, 1H), 4.46 (dt, <i>J</i> = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (dt, <i>J</i> = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 418.1986, encontrado 418.1990.</p> <p>Usando oxetan-2-ilmetanamina a 130°C durante 11 horas y método de purificación B.</p>	0.008
117	<p>N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 5.6, 0.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.78 (td, <i>J</i> = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 1.92 (ddd, <i>J</i> = 12.5, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 8.1, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446.2299, encontrado 446.2321.</p> <p>Usando (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina a 135°C durante 16 horas.</p>	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
118	<p>1,1-dióxido de 4-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)tiomorfolina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.17 (s, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 466.1656, encontrado 466.1647.</p> <p>Usando 1,1-dióxido de tiomorfolina a 135°C durante 18 horas.</p>	0.011
119	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 3.50 (s, 4H), 1.72 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458.2299, encontrado 458.2289.</p> <p>Usando <i>N</i>-metil-2-pirrolidinona a 135°C durante 3 horas y método de purificación D.</p>	0.003
120	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 444.2142, encontrado 444.2127.</p> <p>Usando oxalato de 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano y trietilamina a 135°C durante 2 horas y método de purificación D.</p>	0.003

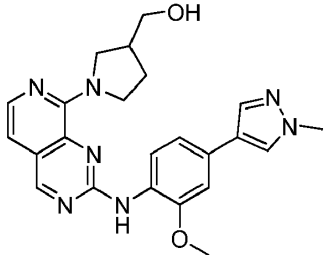
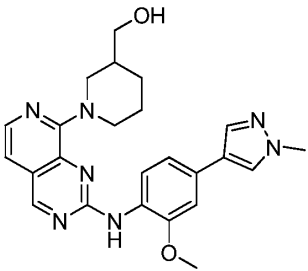
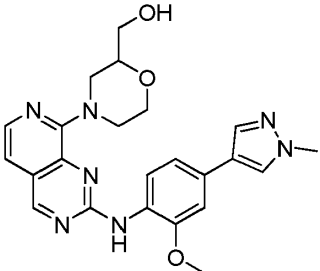
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
121	<p>1-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidin-3-carbonitrilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.84 (m, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 413.1833, encontrado 413.1817.</p> <p>Usando clorhidrato de azetidin-3-carbonitrilo y trietilamina a 135°C durante 8 horas.</p>	0.008
122	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.66 (m, 6H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458.2299, encontrado 458.2292.</p> <p>Usando 2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano a 135°C durante 2 horas.</p>	0.003
123	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 5H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458.2299, encontrado 458.2299.</p> <p>Usando 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano a 135°C durante 24 horas.</p>	0.011

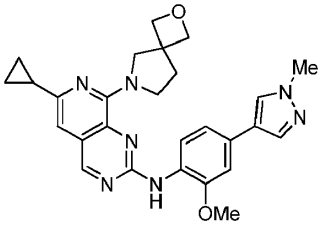
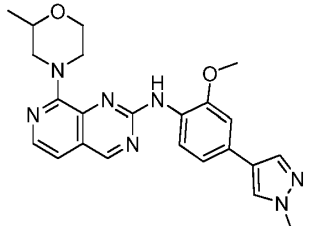
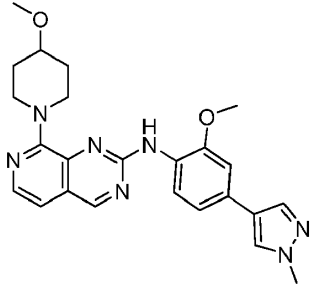
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
124	<p><i>N</i><sup>6</sup>-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.22 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.44 - 3.20 (m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 436.1892, encontrado 436.1887.</p> <p>Usando (3-fluorooxetan-3-il)metanamina y TFA en 2,2,2-trifluoroetanol a 130°C durante 7 horas y método de purificación E.</p>	>1
125	<p>Racemic <i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-(1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 33.1, 8.3 Hz, 1Ha), 8.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1Hb), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 23.9, 8.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3Ha), 3.93 (s, 3Hb), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.69 (ddd, <i>J</i> = 19.6, 12.2, 7.6 Hz, 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3Ha), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3Hb).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446.2299, encontrado 446.2288.</p> <p>Usando 1-(tetrahydrofuran-3-il)etanamina racémica a 135°C durante 24 horas.</p>	0.003
126	<p>2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)etanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.9Hz, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 5.8, 4.9Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 392.1819, encontrado: 392.1819.</p> <p>Usando etanolamina a 130 °C durante 5 horas y método de purificación F.</p>	0.011

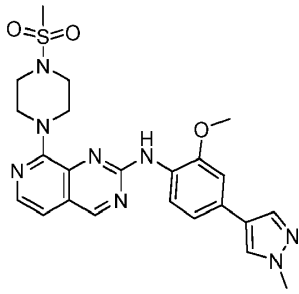
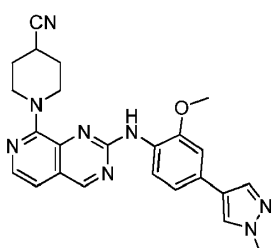
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
127	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>8</sup>-(2-metoxietil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.98 (d, <i>J</i> = 1.7Hz, 1H). 8.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.49 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>406.1986, encontrado: 406.1979.</p> <p>Usando 2-metoxietilamina a 130 °C durante 5 horas y método de purificación F.</p>	0.008
128	<p>1-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)propan-2-ol racémico</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 13.5, 3.6Hz, 1H), 3.37 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.6Hz, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.2Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>406.1986, encontrado 406.1978.</p> <p>Usando 1-aminopropan-2-ol racémico a 130 °C durante 5 horas y método de purificación F.</p>	0.008
129	<p>2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)propan-1-ol racémico</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 4.22 (qt, <i>J</i> = 6.6, 4.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 10.9, 4.5Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.9, 4.5Hz, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.6Hz, 3H),</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>406.1986, encontrado 406.1976.</p> <p>Usando DL-alaninol y trietilamina a 130°C durante 1.5 horas.</p>	0.007

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
130	<p>2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)propano-1,3-diol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 4.20 (quin, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 11.0, 5.2Hz, 2H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 11.0, 5.2Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 422.1935, encontrado 422.1929</p> <p>Usando 2-aminopropano-1,3-diol y trietilamina en DMA a 130°C durante 4 horas y método de purificación G.</p>	0.004
131	<p>3-Metoxi-2-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)propan-1-ol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 5.8Hz, 1H), 4.31 (tt, <i>J</i> = 5.6, 4.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 10.9, 4.4Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.6Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 436.2092, encontrado 436.2085.</p> <p>Usando 2-amino-3-metoxipropan-1-ol y trietilamina a 130°C durante 5 horas seguido por el método de purificación F.</p>	0.004
132	<p>(3-((2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-ilamino)metil)oxetan-3-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.3Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 7.3Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.34 (s, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448.2092, encontrado 448.2086.</p> <p>Usando (3-(aminometil)oxetan-3-il)metanol a 130°C durante 3 horas y método de purificación I.</p>	>1



Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
133	<p>(1-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.5Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.5Hz, 1H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 11.7, 7.4Hz, 1H), 4.14 (ddd, <i>J</i> = 11.9, 7.9, 4.2Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 11.7, 7.4Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 6.7Hz, 2H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.16 (dtd, <i>J</i> = 11.8, 7.0, 4.2Hz, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.82 (dq, <i>J</i> = 11.8, 7.9Hz, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 432.2142, encontrado 432.2150.</p> <p>Usando pirrolidin-3-ilmetanol y trietilamina a 130°C durante 4.5 horas y método de purificación J.</p>	0.003
134	<p>(1-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-3-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.5Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 5.5Hz, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.71 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.00 (ddt, <i>J</i> = 12.4, 8.2, 4.4Hz, 1H), 1.65-1.88 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 446.2299, encontrado 446.2303.</p> <p>Usando piperidin-3-ilmetanol y trietilamina a 130°C durante 4.5 horas y método de purificación J.</p>	0.004
135	<p>(4-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolin-2-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.07 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 0.8Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 5.4Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.8Hz, 1H), 4.56-4.65 (m, 2H), 4.17 (ddd, <i>J</i> = 11.4, 3.4, 1.7Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67-3.81 (m, 2H), 3.22 (ddd, <i>J</i> = 12.8, 11.4, 3.4Hz, 1H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 12.5, 10.4Hz, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 6.5Hz, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448.2092, encontrado 448.2098.</p> <p>Usando morfolin-2-ilmetanol y trietilamina a 130°C durante 4.5 horas y método de purificación J.</p>	0.004

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
136	<p>6-Ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (s, 1H), 8.29 (br d, J = 7.25Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 1,89, 8.20Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (br, 2H), 2.26 (t, J = 6.62Hz, 2H), 1.98 (br s, 1H), 1.07 (br s, 2H), 0.89 (br s, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>484.2456, encontrado 484.2453.</p> <p>Usando 8-Cloro-6-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 125) y 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano a 130°C durante 3 horas y método de purificación K.</p>	0.093
137	<p>N-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina racémica</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.06 (s, 1H), 8.6 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.16 - 4.1 (m, 3H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.81 - 2.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>454.1962, encontrado 454.1956.</p> <p>Usando clorhidrato de 2-metilmorfolina racémica con trietilamina a 135°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.007
138	<p>N-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44- 4.42 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.52 - 3.5 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 - 3.41 (m, 2H), 2.2 - 2.18 (m, 2H), 1.92 - 1.9 (m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>446.2299, encontrado 446.229.</p> <p>Usando clorhidrato de 4-metoxipiperidina con trietilamina a 135°C durante 18 horas y método de purificación L.</p>	0.008

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
139	N-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.08 (br, s, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.61 (br s, 2H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 495.1921, encontrado 495.1914.  Usando 1-(metilsulfonyl)piperazina a 135°C durante 18 horas y método de purificación L.	0.006
140	1-(2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (br, s, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 4H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 441.2146, encontrado 441.2138.  Usando 4-cianopiperidina a 135°C durante 18 horas y método de purificación L.	0.004

## Ejemplos 141 y 142

5 (S)-N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina y (R)-N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina

Los compuestos del título se separaron mediante HPLC preparativa (quiralpak IA 90/10 MeCN/IPA (0.1% dietilamina)) de N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina racémica (Ejemplo 117).

10 Ejemplo 141: (S)-N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina

LCMS (ESI) Rt = 2.35 minutos MS m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>, 99% ee

MPS1 IC50 (μM): 0.003

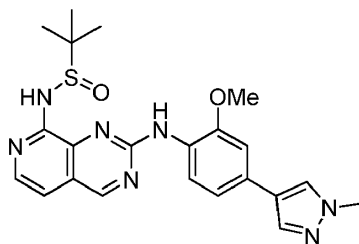
Ejemplo 142: (R)-N<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N<sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina

15 LCMS (ESI) Rt = 2.36 minutos MS m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>, 97% ee

MPS1 IC50 (μM): 0.003

Ejemplo 143:

(±)-N-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



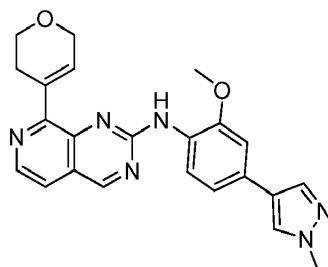
Una mezcla de 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 27 mg, 0.074 mmol), (±)-2-metil-2-propanosulfonamida (12 mg, 0.099 mmol), acetato de paladio (II) (1 mg, 4.44 μmol), carbonato de cesio (48 mg, 0.147 mmol) y Xantphos (5 mg, 8.64 μmol) en 1,4-dioxano (0.7 mL) (desgasificado) se agitó a 100°C durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 90% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (14 mg, 42%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.35 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 452.1863, encontrado 452.1856.

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.005

Ejemplo 144: 8-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 91 usando 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.14 (s, 1H), 8.8 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.3, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.9 - 2.88 (m, 2H).

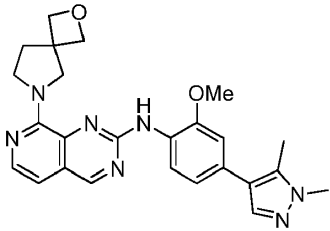
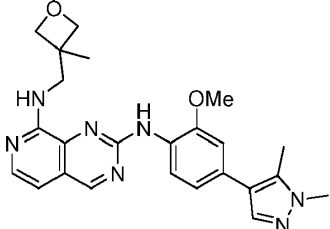
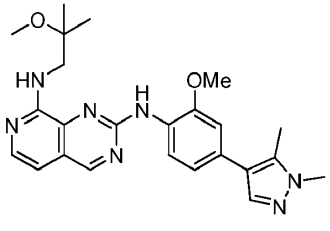
HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 415.1877, encontrado 415.1875

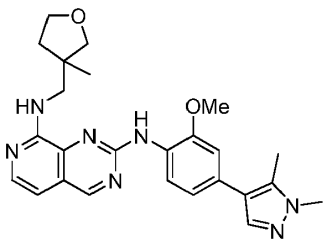
MPS1 IC<sub>50</sub> (μM): 0.005

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 5 (Ejemplo 54) anterior usando 8-cloro-N-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 117) y la amina apropiada como se describió. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM o EtOAc.

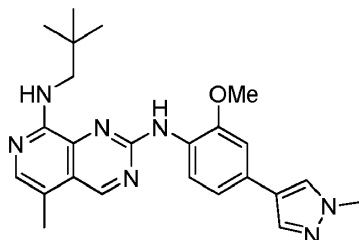
Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-90% de EtOAc en ciclohexanos.

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
145	<p><i>N</i>-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>458.2299, encontrado 458.229.</p> <p>Usando 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano a 130°C durante 7 horas y método de purificación A.</p>	0.002
146	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.35 (br s, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>446.2299, encontrado 446.2284.</p> <p>Usando (3-metiloxetan-3-il)metanamina a 130°C durante 8 horas y método de purificación A.</p>	0.004
147	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>448.2455, encontrado 448.2447.</p> <p>Usando 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina a 130°C y método de purificación B.</p>	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
148	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (td, <i>J</i> = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (td, <i>J</i> = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (qd, <i>J</i> = 13.1, 6.0 Hz, 2H), 3.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 460.2455, encontrado 460.2445.</p> <p>Usando (3-metiltetrahydrofuran-3-il)metanamina a 135°C durante 24 horas y método de purificación B.</p>	0.003

Ejemplo 149:

*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-*N*<sup>6</sup>-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



5

Una solución de *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 56, 35 mg, 0.151 mmol) en THF (1 mL) se trató con hidruro de sodio (60% p/p, 8 mg, 0.200 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó 8-cloro-5-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 184, 42 mg, 0.163 mmol) en THF (2 mL). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregaron una solución de NaOH acuoso 2M (1 mL) y MeOH (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 75% de EtOAc en ciclohexanos para producir el intermediario que se combinó con 2,2-dimetilpropan-1-amina (110 μl, 0.934 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (0.7 mL) y se agitó a 130°C durante 13 horas. Se agregó un lote adicional de 2,2-dimetilpropan-1-amina (55 μl, 0.47 mmol) y la mezcla se calentó hasta 130°C durante 18 horas. La reacción se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (40% a 100% de MeOH en H<sub>2</sub>O (0.1% de ácido fórmico)) para dar el compuesto del título (20 mg, 50%).

10

15

20

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).

HRMS (ESI) MS *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 432.2506, encontrado 432.2497.

MPS1 IC50 (μM): 0.034

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 5 (Ejemplo 54) anterior usando la cloropirido[3,4-d]pirimidina y la amina apropiada como se describió. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM o EtOAc.

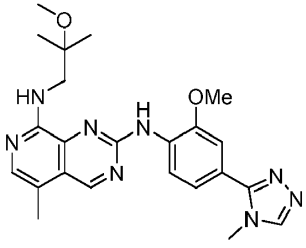
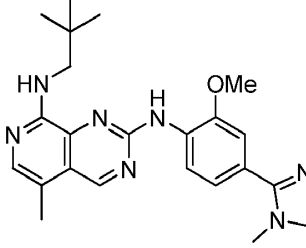
5 Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-90% de EtOAc en ciclohexanos.

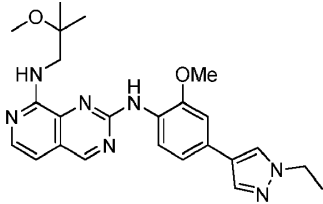
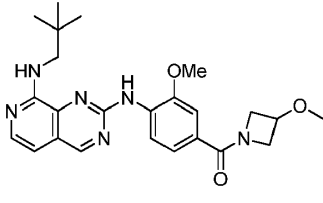
Método C: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-40% de EtOAc en ciclohexanos.

Método D: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 usando 1M NH<sub>3</sub> en MeOH.

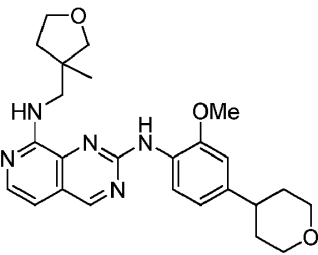
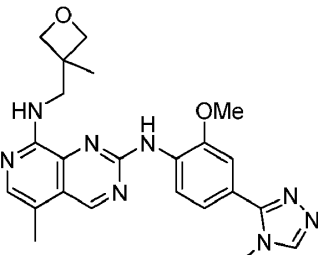
Método E: Elución a través de una columna SCX-2 usando 1M NH<sub>3</sub> en MeOH.

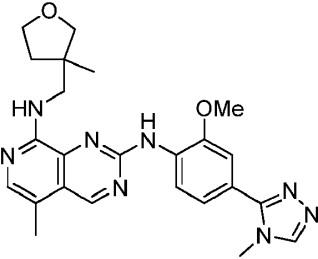
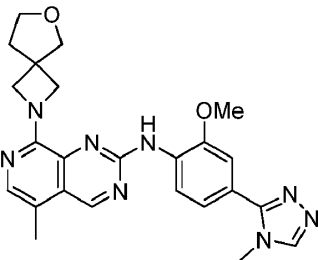
10 Método F: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM seguido por elución a través de un cartucho SCX-2 usando 1M NH<sub>3</sub> en MeOH seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de MeOH en EtOAc.

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
150	<p><i>N</i><sup>8</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2408.</p> <p>Usando 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 118) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina a 135°C durante 18 horas y método de purificación A.</p>	0.003
151	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-<i>N</i><sup>8</sup>-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 433.2459, encontrado 433.2446.</p> <p>Usando 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 118) y 2,2-dimetilpropan-1-amina a 135°C durante 18 horas y método de purificación A.</p>	0.002

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
152	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 448.2455, encontrado 448.2461.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 119) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina a 130°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.007
153	<p>(3-metoxi-4-(8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (br. s, 1H), 4.33 - 4.21 (br. m, 2H), 4.18 (br. s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (br. s, 1H), 3.40 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 0.99 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 451.2452, encontrado 451.2458.</p> <p>Usando 4-(8-cloropirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(3-metoxiazetidin-1-il)metanona (Preparación 120) y 2,2-dimetilpropan-1-amina a 130°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.004



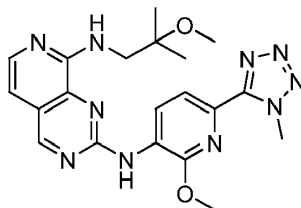
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
154	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)-<i>N</i><sup>6</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 6.83 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (td, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 3.77 (td, <i>J</i> = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 8.3, 6.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>[M+Na]<sup>+</sup> 472.2319, encontrado 472.2315.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 123) y (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina a 130°C durante 18 horas y método de purificación C.</p>	0.007
155	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-<i>N</i><sup>6</sup>-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (br. d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (br. s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (br. t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (br. d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (br. s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.40 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 447.2251, encontrado 447.2250.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 118) y (3-metiloxetan-3-il)metanamina a 130°C durante 36 horas y método de purificación A.</p>	0.004

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
156	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-<i>N</i><sup>8</sup>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (td, <i>J</i> = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (td, <i>J</i> = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 8.3, 6.9 Hz, 1H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>461.2408, encontrado 461.2411.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 118) y (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina a 130°C durante 36 horas y método de purificación A.</p>	0.005
157	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 8.70 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) MS <i>m/z</i> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>459.2251, encontrado 459.2247.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Preparación 118) y oxalato de 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano y trietilamina a 130°C durante 36 horas y método de purificación A.</p>	0.006

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
158	<i>N</i> 2-(4-(1,2-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)-2-metoxifenil)- <i>N</i> 8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.5 y 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>462.2612, encontrado 462.2605.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina (Preparación 121) y 2-metoxi-2-metilpropilamina a 135°C durante 24 horas y método de purificación D.</p>	0.003
159	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.84 (app s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 4.29 (br s, 2H), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>458.2299, encontrado 458.2294.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-etoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina (Preparación 122) y 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano con trietilamina y método de purificación E.</p>	0.005
160	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-amina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, Acetona-<i>d</i>6): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (br s, 4H), 4.33 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>473.2408, encontrado 473.2409.</p> <p>Usando 8-cloro-<i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina (Preparación 124) y 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano con trietilamina y método de purificación F.</p>	0.003

Ejemplo 161:

*N*<sup>8</sup>-(2-Metoxi-2-metilpropil)-*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2,8-diamina



## Método 7

- 5 Se agregó hidruro de sodio (3.4mg, 0.086mmol) a una suspensión de N-(2-metoxi-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)formamida (Preparación 126, 20 mg, 0.086 mmol) en DMF (815  $\mu$ L) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfrió hasta 0°C y se agregó N-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173, 29.2 mg, 0.094 mmol). La reacción se agitó entonces durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregaron NaOH acuoso 2M (0.25 mL) y MeOH (0.25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con DCM/EtOAc (80/20 a 67/33) seguido por elución a través de una columna SCX-2 usando una mezcla de DCM y amoníaco 1 M en MeOH para producir el producto del título como un sólido de color amarillo (22 mg, 59%).
- 10
- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1H), 9.04 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 5.7Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 4.55 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.66 (d,  $J$  = 5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_{10}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 437.2156, Found: 437.2154.

MPS1 IC50 ( $\mu\text{M}$ ): 0.031

- 20 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 7 (Ejemplo 161) anterior usando la pirido[3,4-d]pirimidina y la formamida apropiadas como se describe en cualquiera DMF o THF. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 1-10% EtOH en DCM seguido por HPLC preparativa eluyendo con agua/MeOH (90/10 a 0/100, que contiene 0.1% de ácido fórmico).

- 25 Método B: HPLC preparativa eluyendo con agua/MeOH (60/40 a 0/100, que contiene 0.1% de ácido fórmico) seguido por cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 1:1 DCM:EtOAc seguido por 3-5% EtOH en DCM.

Método C: HPLC preparativa eluyendo con agua/MeOH (60/40 a 0/100, que contiene 0.1% de ácido fórmico).

Método D: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexanos seguido por elución a través de una columna SCX usando 1M  $\text{NH}_3$  en MeOH seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM o 0-40% de EtOAc en ciclohexanos.

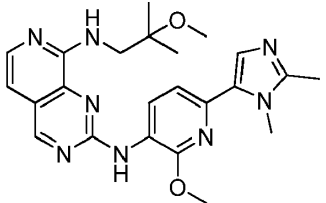
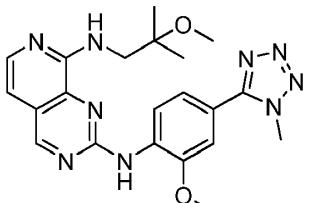
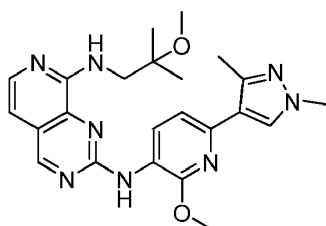
- 30 Método E: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-15% de MeOH en EtOAc seguido por elución a través de una columna SCX usando 0.7M  $\text{NH}_3$  en MeOH.

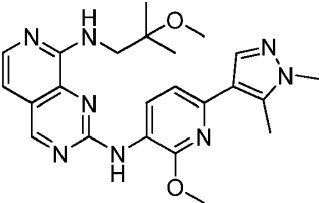
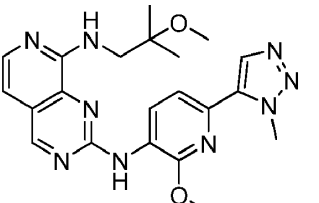
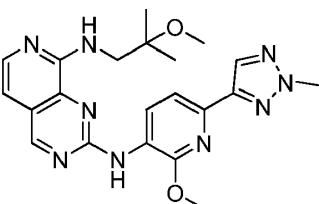
Método F: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-80% de EtOAc en ciclohexanos seguido por elución a través de una columna SCX usando 0.7M  $\text{NH}_3$  en MeOH.

- 35 Método G: Cromatografía en fase reversa eluyendo con 0-50% MeCN en agua seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de EtOAc en ciclohexanos o 0-10% de MeOH en DCM.

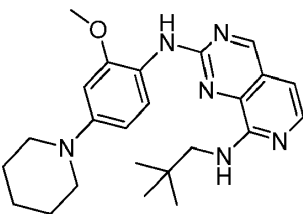
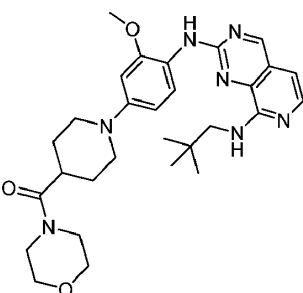
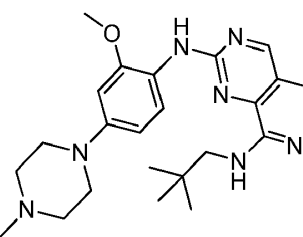
Método H: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20-60% de EtOAc en ciclohexanos seguido por cromatografía en fase reversa eluyendo con 0-75% MeCN en agua.

Método I: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20-100% de EtOAc en ciclohexanos

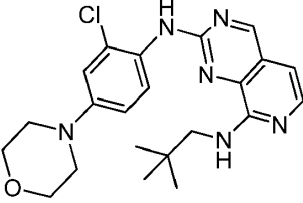
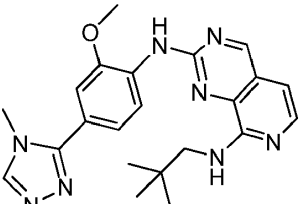
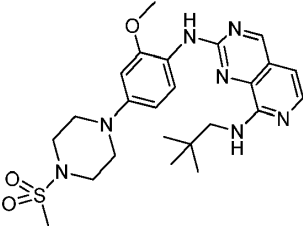
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
162	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(6-(1,2-Dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-<i>N</i><sup>6</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.00 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 5.3Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 5.3Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2399.</p> <p>Usando <i>N</i>-(6-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida (Preparación 130) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y método de purificación A</p>	0.003
163	<p><i>N</i><sup>6</sup>-(2-Metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-tetrazol-5-il)fenil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 436.2204, encontrado 436.2195.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-tetrazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 131) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173).</p>	0.002
164	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(6-(1,3-Dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-<i>N</i><sup>6</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2408.</p> <p>Usando <i>N</i>-(6-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida (Preparación 132) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y método de purificación B.</p>	0.003

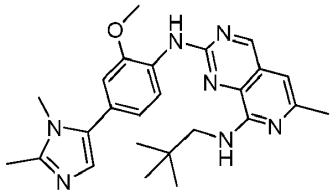
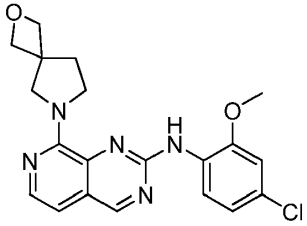
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
165	<p><i>N</i><sup>2</sup>-(6-(1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-<i>N</i><sup>6</sup>-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2404.</p> <p>Usando <i>N</i>-(6-(1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida (Preparación 133) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y método de purificación C.</p>	0.003
166	<p><i>N</i><sup>6</sup>-(2-Metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-6-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 436.2204, encontrado 436.2210.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-6-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)formamida (Preparación 134) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y método de purificación C.</p>	0.003
167	<p><i>N</i><sup>6</sup>-(2-Metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-metoxi-6-(2-metil-2<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> = 5.2Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 5.7Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 436.2204, encontrado 436.2209.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-6-(2-metil-2<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)formamida (Preparación 135) y <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y método de purificación C.</p>	0.023

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
168	<i>N</i> 2-(2-etil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (3H, s), 3.29 (2H, s), 2.75 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (9H, s).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>[M+H]<sup>+</sup> 416.2557, encontrado 416.2540.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-etil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 136) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación D.</p>	0.027
169	<i>N</i> 2-(4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.20 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (app s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 472.2067, encontrado 472.2054.</p> <p>Usando <i>N</i>-(4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)formamida (Preparación 137) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación D.</p>	0.048
170	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 6H), 3.38 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.77 (dt, <i>J</i> = 12.0, 1.5 Hz, 3H), 2.14 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 506.3238, encontrado 506.3232.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)formamida (Preparación 138) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación E.</p>	0.004

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
171	<p><i>N</i>2-(2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)-<i>N</i>8-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 1.77 (app quin, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 421.271, encontrado 421.2722.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)formamida (Preparación 139) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación F.</p>	0.065
172	<p>(1-(3-metoxi-4-((8-(neopentilamino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 8H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 534.3187, encontrado 534.3182.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-(morfolino-4-carbonil)piperidin-1-il)fenil)formamida (Preparación 140) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación E.</p>	0.012
173	<p><i>N</i>2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-<i>N</i>8-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): 9.01 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (br s, 2H), 3.22 (app t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.67 (app t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 436.2819, encontrado 436.2815.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)formamida (Preparación 141) y 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación G.</p>	0.004

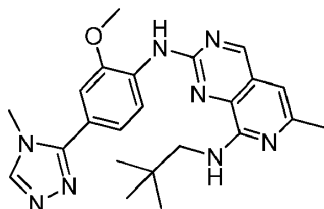


Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
174	<p><i>N</i>2-(2-cloro-4-morfolinofenil)-<i>N</i>8-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 427.2008, encontrado 427.2001.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-cloro-4-morfolinofenil)formamida (Preparación 142) y 2-(metilsulfonil)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación H.</p>	0.010
175	<p><i>N</i>2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-<i>N</i>8-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.10 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 419.2302, encontrado 419.2288.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 221) y 2-(metilsulfonil)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación G.</p>	0.002
176	<p><i>N</i>2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-<i>N</i>8-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): 9.02 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 500.2438, encontrado 500.2423.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)formamida (Preparación 143) y 2-(metilsulfonil)-<i>N</i>-neopentilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 47) y método de purificación I.</p>	0.003

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
177	N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.5 y 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>7</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 446.2663, encontrado 446.2648.  Usando N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 55) y 6-metil-2-(metilsulfonyl)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 54) y método de purificación E.	0.005
178	N-(4-Cloro-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.3 (s, 2H), 4 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.31 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 398.1378, encontrado 398.1375.  Usando N-(4-cloro-2-metoxifenil)formamida y 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (Preparación 220) y método de purificación F.	0.024

Ejemplo 179:

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



5

## Método 8

A una solución de 6-metil-2-(metilsulfonyl)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 54, 40 mg, 0.130 mmol) en DMSO (7 mL) se agregó N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 221, 36 mg, 0.156 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 mg, 0.259 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (40 mL) y agua (40 mL). La capa acuosa se reextrajo con DCM (40 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante elución a través de una columna SCX-2 usando 1M NH<sub>3</sub> en MeOH para producir el compuesto del título (6.7 mg, 48 %).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.44 (app s, 3H), 1.10 (s, 9H).

15

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{29}N_8O$   $[M+H]^+$  433.2459, encontrado 433.2447.

MPS1 IC50 ( $\mu$ M): 0.002

- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el Método 8 (Ejemplo 179) anterior usando la pirido [3,4-d] pirimidina y la formamida o anilina apropiadas como se describió. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos, y donde fue necesario, el residuo se eluyó a través de una columna SCX-2 usando  $NH_3$  1M o 7M en MeOH.

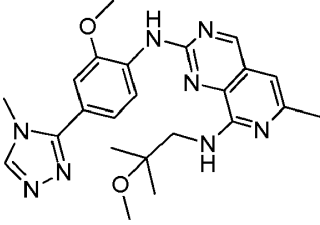
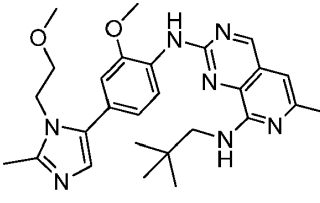
Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc.

Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM.

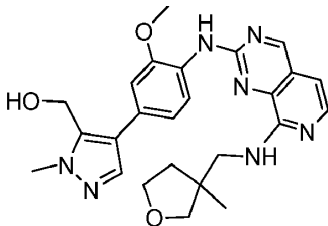
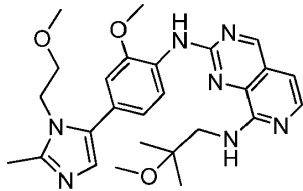
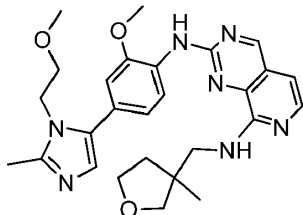
- 10 Método C: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM seguido por cromatografía en fase reversa eluyendo con MeOH/agua.

Método D: TLC preparativa eluyendo con 3% de MeOH en EtOAc/DCM 1/1 o 6% de MeOH en EtOAc.

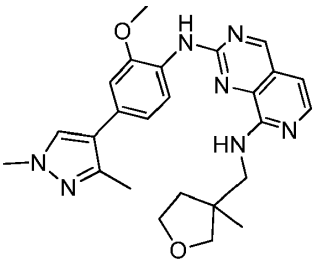
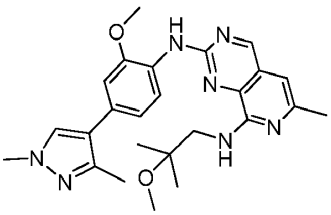
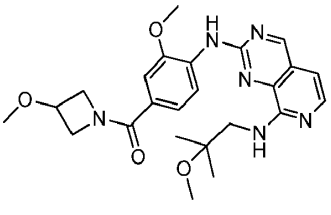
Método E: Elución a través de una columna SCX-2 usando 50% de MeOH en cloroformo seguido por 50% cloroformo en 7N  $NH_3$ /MeOH.

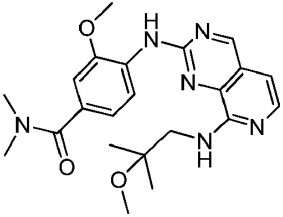
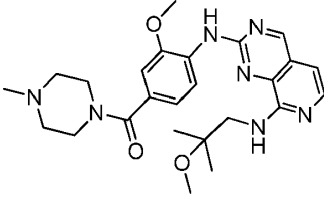
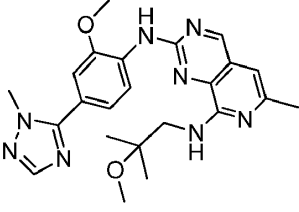
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 ( $\mu$ M)
180	N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	$^1H$ RMN (500 MHz, acetona- $d_6$ ): $\delta$ 9.11 (s, 1H), 8.81 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.48 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.75 (d, $J$ = 0.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (d, $J$ = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.42 (d, $J$ = 0.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).  HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{29}N_8O_2$ $[M+H]^+$ 449.2408, encontrado 449.2404.  Usando N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 172) y N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 221) a 120°C durante 18 horas.	0.003
181	N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	$^1H$ RMN (500 MHz, MeOD): $\delta$ 9.02 (s, 1H), 8.57 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J$ = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (d, $J$ = 0.5 Hz, 1H), 4.21 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (d, $J$ = 0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).  HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{36}N_7O_2$ $[M+H]^+$ 490.2925, encontrado 490.2921.  Usando 6-metil-2-(metilsulfonyl)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 54) y N-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 144) a 120°C durante 18 horas y método de purificación A.	0.0194

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
182	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.11 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>8</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 447.2615, encontrado 447.2629.  Usando 6-metil-2-(metilsulfonil)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina (Preparación 54) y <i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 150) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.	0.003
183	<i>N</i> 2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-6-metil- <i>N</i> 8-neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41-3.40 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S [M+H] <sup>+</sup> 514.2595, encontrado 514.2613.  Usando 6-metil-2-(metilsulfonil)- <i>N</i> -neopentilpirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina (Preparación 54) y <i>N</i> -(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)formamida (Preparación 143) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.	0.016
184	(4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> 465.2433, encontrado 465.2426.  Usando <i>N</i> -(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y formiato de (4-(4-formamido-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metilo (Preparación 145) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.	0.002

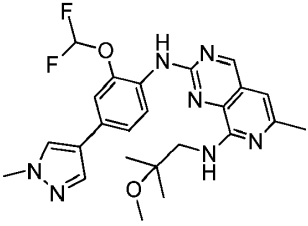
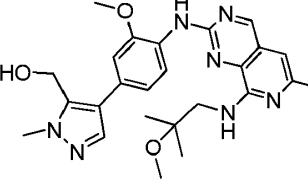
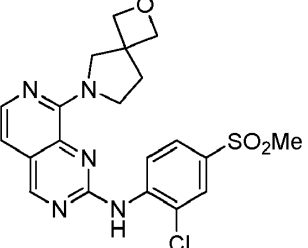
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
185	<p>(4-(3-metoxi-4-((8-(((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 476.2405, encontrado 476.2398.</p> <p>Usando 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 174) y formiato de (4-(4-formamido-3-metoxifenil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metilo (Preparación 145) y a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.001
186	<p><i>N</i>8-(2-metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i>2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 492.2718, encontrado 492.2714.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y <i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 144) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.004
187	<p><i>N</i>2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil)-<i>N</i>8-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.11 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.05 (td, <i>J</i> = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 504.2718, encontrado 504.2717.</p> <p>Usando 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 174) y <i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 144) a 120°C durante 18 horas y método de purificación A.</p>	0.002

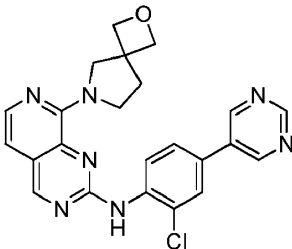
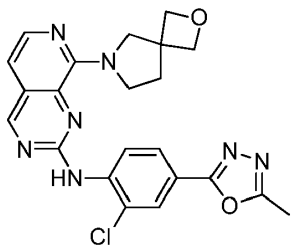
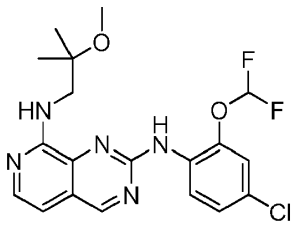
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
188	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)- <i>N</i> 8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.57 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2392.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y <i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 150) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.002
189	<i>N</i> 2-(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)- <i>N</i> 8-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (td, <i>J</i> = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.56 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 461.2408, encontrado 461.2404.</p> <p>Usando 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 174) y <i>N</i>-(2-etoxi-4-(4-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 150) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.001
190	<i>N</i> 2-(4-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxifenil)- <i>N</i> 8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-2,8-diamina	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.09 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 448.2455, encontrado 448.2459.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y <i>N</i>-(4-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 76) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.003

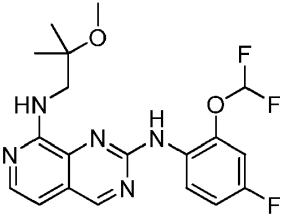
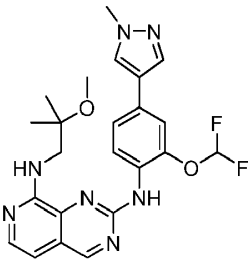
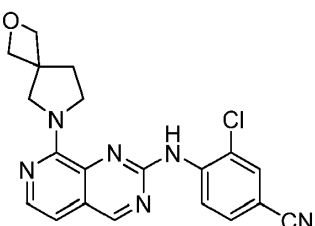
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
191	<p><i>N</i>2-(4-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i>8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (td, <i>J</i> = 8.0, 5.5, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (td, <i>J</i> = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.60 (q, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 460.2455, encontrado 460.2450.</p> <p>Usando 2-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 174) y <i>N</i>-(4-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 76) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.002
192	<p><i>N</i>2-(4-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-<i>N</i>8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 462.2612, encontrado 462.2613.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 172) y <i>N</i>-(4-(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 76) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.005
193	<p>(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.62 (br m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> 467.2401, encontrado 467.2397.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y <i>N</i>-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)fenil)formamida (Preparación 129) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.004

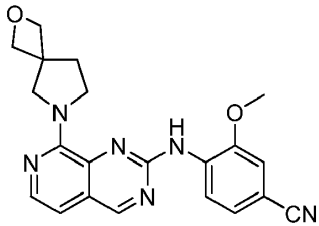
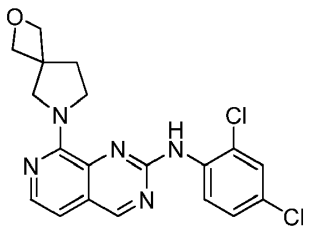
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
194	<p>3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-<i>N,N</i>-dimetilbenzamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 425.2296, encontrado 425.2289.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y 4-formamido-3-metoxi-<i>N,N</i>-dimetilbenzamida (Preparación 146) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.011
195	<p>(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 480.2718, encontrado 480.2711.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y <i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)formamida (Preparación 147) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.008
196	<p><i>N</i>8-(2-metoxi-2-metilpropil)-<i>N</i>2-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.45 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 449.2408, encontrado 449.2391.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 172) y <i>N</i>-(2-metoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,4-triazol-5-il)fenil)formamida (Preparación 127) a 120°C durante 18 horas.</p>	0.020



Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
197	<p><i>N</i>2-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)-<i>N</i>8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500MHz, MeOD): δ 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 484.2267, encontrado 484.2246.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 172) y <i>N</i>-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 149) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.034
198	<p>(4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-6-metilpirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metanol</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> 478.2561, encontrado 478.2546.</p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 172) y formiato de (4-(4-formamido-3-metoxifenil)-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)metilo (Preparación 145) a 120°C durante 18 horas y método de purificación B.</p>	0.009
199	<p><i>N</i>-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 446.1048, encontrado 446.1053.</p> <p>Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (Preparación 220) y 2-cloro-4-(metilsulfonyl)anilina y método de purificación D.</p>	0.025

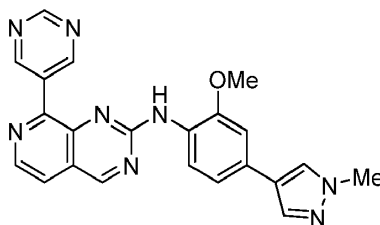
Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
200	<p><i>N</i>-(2-Cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 9.21 (br s, 3H), 9.20 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 446.1491, encontrado 446.1498.</p> <p>Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (Preparación 220) y 2-cloro-4-(pirimidin-5-il)anilina (WO2012123745 A1) y método de purificación D.</p>	0.006
201	<p><i>N</i>-(2-Cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 4.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 450.1440, encontrado 450.1431.</p> <p>Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (Preparación 220) y 2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (Preparación 157) y método de purificación D.</p>	0.040
202	<p>N2-(4-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-2,8-diamina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 73.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.16 (s, 6H).</p> <p>HRMS (ESI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 424.1346, encontrado 424.1356.</p> <p>Usando N-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-<i>d</i>]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y N-(4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)formamida (Preparación 151) a 120°C durante 1 hora y método de purificación E.</p>	0.070

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
203	N2-(2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 9.5, 6 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (s 1H), 7.02 - 7 (m, 2H), (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 2H), 1H), 6.62 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 408.1642, encontrado 408.1659.  Usando N-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y N-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)formamida (Preparación 152) a 120°C durante 1 hora y método de purificación E.	0.046
204	N2-(2-(Difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.00 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.62 (s 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 470.2111, encontrado 470.2118.  Usando N-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 173) y N-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 149) a 120°C durante 1 hora y método de purificación A.	0.002
205	4-(8-(2-Oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-3-clorobenzonitrilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.6 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7 Hz, 2H).  HRMS (ESI) calculado para C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>6</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 393.1225, encontrado 393.1219.  Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (Preparación 220) y 4-ciano-2-cloroanilina a 120°C durante 1 hora y método de purificación A.	0.087

Ejemplo No	Nombre/Estructura	Datos	MPS1 IC50 (μM)
206	4-(8-(2-Oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzonitrilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.05(s, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H)  HRMS (ESI) calculado para C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> 389.1721, encontrado 389.1715.  Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (Preparación 220) y N-(4-ciano-2-metoxifenil)formamida (Preparación 148) a 120°C durante 1 hora y método de purificación A.	0.017
207	N-(2,4-Diclorofenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.03 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.3 (t, J = 6.9 Hz, 2H).  HRMS (ESI) MS m/z C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O [M+H] <sup>+</sup> 398.1378, encontrado 398.1375.  Usando 6-(2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (Preparación 220) y N-(2,4-diclorofenil)formamida (Preparación 153) a 120°C durante 1 hora y método de purificación A.	0.094

Ejemplo 208:

N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirimidin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



5

10

8-Cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94, 36 mg 0.1 mmol) y ácido pirimidin-5-borónico (18 mg 0.14 mmol) con carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg 0.0005 mmol) se disolvieron en DMF (0.8 mL) y se colocaron bajo argón y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (7 mL). La capa acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 mL) y con salmuera, luego se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 2:1 acetato de etilo:etanol seguido por recristalización a partir de EtOAc para producir el compuesto del título (12 mg, 33%).

15

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.65 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.04Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.51Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 0.95Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.04Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.89, 8.51Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.89Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

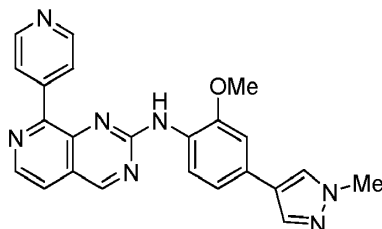
HRMS (ESI) calculado para  $C_{22}H_{19}N_8O$   $[M+H]^+$  411.1676, encontrado 411.1688.

MPS1 IC50 ( $\mu M$ ): 0.200

Ejemplo 209:

N-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina piridin-4-ilboronato

5



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 208 usando 8-Cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 94) y ácido piridin-4-borónico durante 30 minutos a cada uno de 100°C, 110°C, 120°C y 130°C.

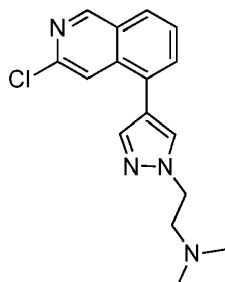
- 10  $^1H$  RMN (500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.99Hz, 2H), 8.63 (d, J = 5.36Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.31 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 0.63Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 5.36Hz, 1H), 7.03 (dd, 1.89, 6.31 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para  $C_{23}H_{20}N_7O$   $[M+H]^+$  410.1724, encontrado 410.1722.

MPS1 IC50 ( $\mu M$ ): 0.007

- 15 Preparación Métodos

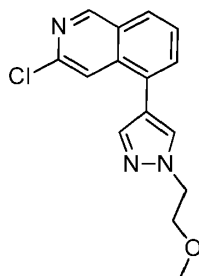
Preparación 1: 2-(4-(3-Cloroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina



- 20 Una mezcla de 3-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 3, 28 mg, 0.122 mmol), clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (35.1 mg, 0.244 mmol) y  $K_2CO_3$  (50.5 mg, 0.366 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 190°C bajo irradiación de microondas durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se purificó mediante columna SCX-2 eluyendo con 2M  $NH_3/MeOH$  y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 2: 3-Cloro-5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolina

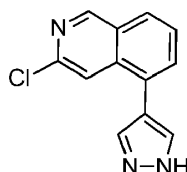
25



A una solución de 3-cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina (Preparación 3, 10 mg, 0.42 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60%, 28 mg, 0.122 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó 1-bromo-2-metoxietano (25.4 mg, 0.183 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 60 minutos. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (15 mg).

LCMS (ESI) Rt = 2.37 minutos MS m/z 288 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 3: 3-Cloro-5-(1*H*-pirazol-4-il)isoquinolina



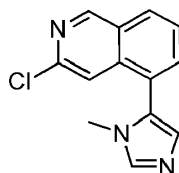
#### Método 9

Una suspensión de 5-bromo-3-cloroisoquinolina (522 mg, 2.15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (697 mg, 2.37 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (182 mg, 0.22 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 2.2 mL, 4.30 mmol) en DME (10 mL) se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 120 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con entre 20-30% de EtOAc en ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (182 mg, 37%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.15 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (s, ancho, 1H), 8.01 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.87 (s, ancho, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 2.17 minutos MS m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 4: 3-Cloro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)isoquinolina



#### Método 10

Una suspensión de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (Preparación 16 40 mg, 0.14 mmol), 5-yodo-1-metil-1*H*-imidazol (43 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0.014 mmol), CsF (63 mg, 0.41 mmol) en DME/MeOH (3/1 mL) se agitó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 0-4% de MeOH en EtOAc para producir el compuesto del título (12 mg, 36%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.61 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

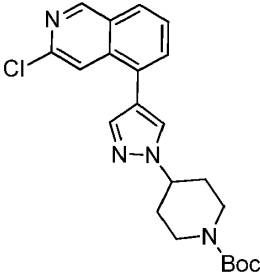
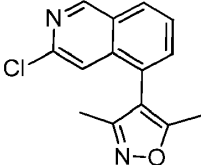
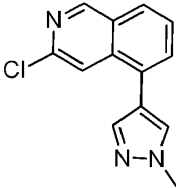
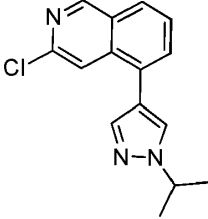
LCMS (ESI) Rt = 0.90 minutos MS m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>

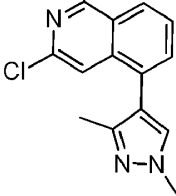
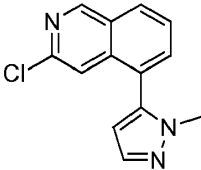
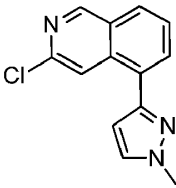
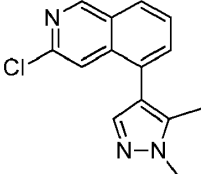
Los siguientes Preparaciones fueron preparadas de acuerdo con los Métodos 9 o 10 (Preparaciones 3 o 4) anterior usando la cloroisoquinolina apropiada y el asociado de acoplamiento cruzado apropiado como se describió.

Las Preparaciones se purificaron de acuerdo con los métodos descritos o como se describe a continuación:

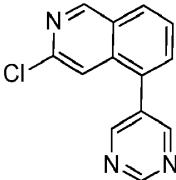
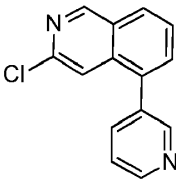
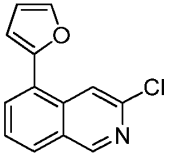
Método A: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 30-35% de EtOAc en ciclohexano.

Método B: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 50% de EtOAc en ciclohexano.

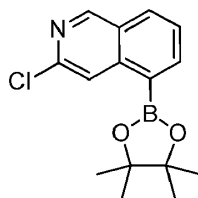
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
5	4-(4-(3-cloroisoquinolin-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.07 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 3H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).  LCMS (ESI) Rt = 2.83 minutos MS m/z 413 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en el Método 9.
6	4-(3-Cloroisoquinolin-5-il)-3,5-dimetilisoxazol 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.42 minutos MS m/z 259 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol en el Método 9 a 110°C durante 90 minutos.
7	3-Cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 4.07 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.30 minutos MS m/z 244 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 9 a 110°C durante 120 minutos.
8	3-Cloro-5-(1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).  LCMS (ESI) Rt = 2.56 minutos MS m/z 272 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 9 a 110 °C durante 60 minutos.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
9	3-Cloro-5-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.39 minutos MS m/z 258 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 9 a 130°C durante 60 minutos.
10	3-Cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.17 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.34 minutos MS m/z 244 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 5-bromo-3-cloroisoquinolina y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 9 y método de purificación A.
11	3-Cloro-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.59 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 244 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 3-yodo-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 10 y método de purificación A.
12	3-Cloro-5-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)isoquinolina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.10 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 258 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 5-bromo-3-cloroisoquinolina y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol en el Método 9 y método de purificación A.



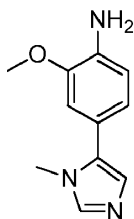
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
13	3-Cloro-5-(pirimidin-5-il)isoquinolina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.39 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.14 (dt, $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 1H).  LCMS (ESI) $R_t = 2.03$ minutos MS $m/z$ 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Método 9 a $110^\circ\text{C}$ durante 60 minutos.
14	3-Cloro-5-(piridin-3-il)isoquinolina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.14 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.81 - 8.68 (m, 2H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.7$ , 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.49 (ddd, $J = 7.8$ , 4.8, 0.9 Hz, 1H).  LCMS (ESI) $R_t = 2.04$ minutos MS $m/z$ 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando ácido piridin-3-ilborónico en el Método 9 a $110^\circ\text{C}$ durante 60 minutos.
15	3-Cloro-5-(furan-2-il)isoquinolina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 3.4$ , 0.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 3.4$ , 1.8 Hz, 1H).  LCMS (ESI) MS $m/z$ 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$ HRMS (ESI) MS $m/z$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230.0367, encontrado 230.0343.  Usando ácido furan-2-ilborónico en el Método 9 a $105^\circ\text{C}$ durante 1 hora.

## Preparación 16: 3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina



- 5 Una mezcla de 5-bromo-3-cloroisoquinolina (63 mg, 0.41 mmol), KOAc (63 mg, 0.41 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (22 mg, 0.03 mmol) y bis(pinacolato)diboro (63 mg, 0.41 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con solución de NaCl y se extrajo con EtOAc. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 20% de EtOAc/ciclohexano para producir el compuesto del título como aceite amarillo (170 mg, 41%).
- 10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.06 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 1H), 8.31 (dd,  $J = 6.9$ , 1.4 Hz, 1H), 8.15 - 7.96 (m, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.2$ , 6.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 12H).  
  
LCMS (ESI)  $R_t = 3.02$  minutos MS  $m/z$  290  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Preparación 17: 2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)anilina



## Método 11

- 5 Una suspensión de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (228 mg, 1.42 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (423 mg, 1.70 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (164 mg, 0.142 mmol) y CsF (645 mg, 4.25 mmol) en DME/MeOH (9/3 mL) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con entre 0-4% de MeOH en EtOAc para producir el compuesto del título (137 mg, 48%).

- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 3H), 3.95 (s, ancho, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.43 minutos MS m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>

Las siguientes Preparaciones fueron preparadas de acuerdo con el Método 11 (Preparación 17) anterior usando la anilina apropiada y el asociado de acoplamiento cruzado heterocíclico como se describió.

- 15 Las Preparaciones se purificaron de acuerdo con el método descrito o como se describe a continuación

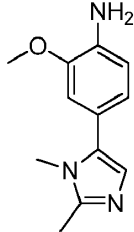
Método A: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 40% de EtOAc en ciclohexano.

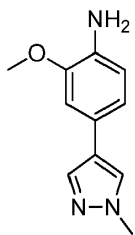
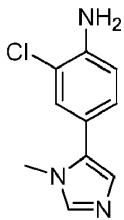
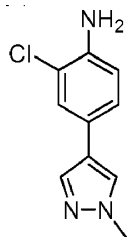
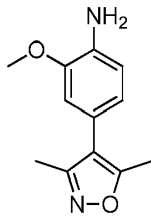
Método B: La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. La capa orgánica se extrajo con HCl 2M. Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc y se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título sin purificación adicional.

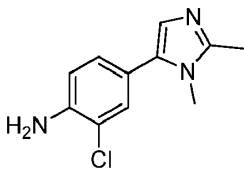
- 20

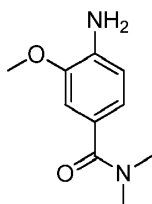
Método C: Método B seguido por cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con entre 25-40% de EtOAc en ciclohexano.

Método D: cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 1-5% de MeOH en DCM.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
18	4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxianilina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 6.77 (s, 1H), 6.65 - 6.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 0.49 minutos MS m/z 218 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
19	2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92 (dd, $J$ = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, ancho, 2H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 0.95 minutos MS $m/z$ 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 4-bromo-2-metoxianilina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y método de purificación A.
20	2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)anilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.52 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (s, ancho, 2H), 3.61 (s, 3H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 0.79 minutos MS $m/z$ 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 5-yodo-1-metil-1H-imidazol a 140°C en DME.
21	2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J$ = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 1.91 minutos MS $m/z$ 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 4-bromo-2-cloroanilina y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol a 100°C en THF y método de purificación B.
22	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxianilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 6.77 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (s, ancho, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 1.48 minutos MS $m/z$ 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 4-bromo-2-metoxianilina y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol a 120°C durante 60 minutos y método de purificación C.

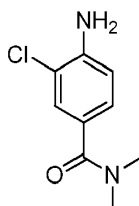
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
23	2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)anilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 2.43 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 6.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 0.96 minutos MS $m/z$ 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol durante 10 minutos a 150 °C y método de purificación D.

Preparación 24: 4-amino-3-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida

- 5 Se agregó HATU (0.296 g, 0.778 mmol) a una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (0.1 g, 0.598 mmol), DIPEA (0.156 mL, 0.897 mmol) y dimetilamina (2M en THF, 0.598 mL, 1.196 mmol) en THF (1.617 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. la reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, las capas orgánicas fueron lavadas con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con DCM/EtOAc 60/40 a 40/60 seguido por filtración a través de una columna SCX-2 eluyendo con 2M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (69 mg, 59%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  6.95 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 6H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 0.96 minutos MS  $m/z$  195  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 25: 4-amino-3-cloro-*N,N*-di metilbenzamida

15

20

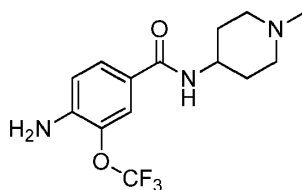
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 24 usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico. Se agregó solución acuosa de NaCl y el precipitado se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y evaporaron para producir el compuesto del título (265 mg, 99%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.35 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 6H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 1.55 minutos MS  $m/z$  199  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 26: 4-amino-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida

25

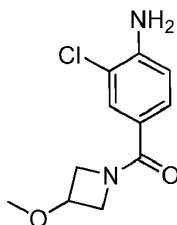


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 25 usando ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico y 4-amino-1-metilpiperidina.

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, ancho, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 0.95 minutos MS m/z 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 27: (4-amino-3-clorofenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona

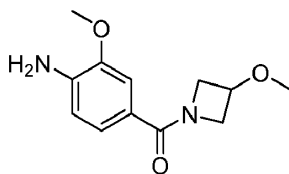


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 25 usando ácido 4-amino-3-clorobenzoico y clorhidrato de 3-metoxiazetidina.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 4H), 4.28 - 4.00 (m, 3H), 3.32 (s, 3H).

15 LCMS (ESI) Rt = 1.68 minutos MS m/z 241  $[\text{M}+\text{H}]^+$

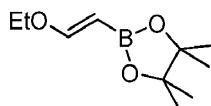
Preparación 28: (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona



20 Se agregó HATU (2.70 g, 7.10 mmol) a una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (880 mg, 5.26 mmol), clorhidrato de 3-metoxiazetidina (0.971 g, 7.86 mmol) y DIPEA (2.85 mL, 16.32 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente. El THF se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0 a 4% de MeOH en DCM para producir el compuesto del título (728 mg, 59%).

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.31 - 3.99 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

Preparación 29: (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

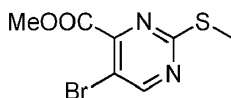


30

Una solución de etoxietino (60% p/p en hexanos, 30 mL, 154 mmol) en DCM (230 mL) se enfrió a 0°C y se agregó pinacol borano (27 mL, 186 mmol) seguido por  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  (1.96 g, 7.60 mmol). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de alúmina neutra eluyendo con 10% de EtOAc en ciclohexano para producir el compuesto del título (27.66 g, 91%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.05 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.45 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 3.86 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H).

Preparación 30: Metil 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato

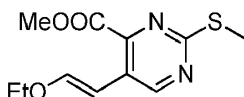


- 10 Una solución de ácido 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (7.64 g, 30.7 mmol) en MeOH (60 mL) se trató con ácido sulfúrico (2 mL) y se hirvió durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La fase de DCM se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó y se evaporó para dar el compuesto del título (6.42 g, 80%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.72 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

- 15 LCMS (ESI) Rt = 2.35 minutos 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 31: 5-(2-etoxivinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de (*E*)-metilo

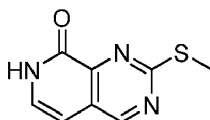


- 20 Una solución de (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 29, 4.34 g, 21.91 mmol), 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Preparación 30, 3.81 g, 14.48 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (505 mg, 0.618 mmol) se disolvió en THF (45 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (15 mL) y se calentó hasta 65°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (2.30 g, 63%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.67 (s, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 6.26 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.81 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.49 minutos MS  $m/z$  255  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 32: 2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8(7H)-ona

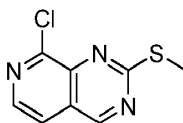


- 35 (*E*)-Metil 5-(2-etoxivinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato (Preparación 31, 2.30 g, 9.04 mmol) se trató con amoníaco en metanol 7M (45 mL) y se calentó hasta 85°C durante 18 horas en un vial tapado. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el sólido resultante se trató con monohidrato de TsOH (175 mg, 0.92 mmol), se suspendió en tolueno (50 mL) y se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (1.47 g, 84%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO):  $\delta$  9.21 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.38 minutos MS  $m/z$  194  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 33: 8-Cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina

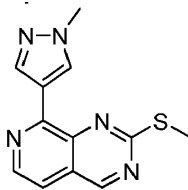


5 Una solución de 2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (Preparación 32, 1.47 g, 7.61 mmol) en POCl<sub>3</sub> (70 mL) se calentó hasta 70°C durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se sometió a partición entre EtOAc y solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (1.39 g, 86%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.24 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.36 minutos MS *m/z* 212 [M+H]<sup>+</sup>

10 Preparación 34: 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

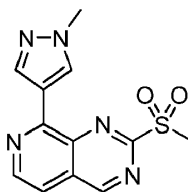


15 Una solución de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33, 480 mg, 2.268 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (940 mg, 4.52 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (100 mg, 0.122 mmol) se disolvió en THF (15 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (5 mL) y se calentó hasta 65°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 4% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (658 mg, cant.).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 - 8.56 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.24 minutos MS *m/z* 258 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 35: 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidina

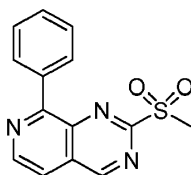


25 Una suspensión de 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 34, 0.584 g, 2.27 mmol) en DCM (22 mL) se trató con mCPBA (77% p/p, 1.12 g, 4.98 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (408 mg, 62%).

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.00 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.60 minutos MS *m/z* 290 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 36: 2-(metilsulfonyl)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidina



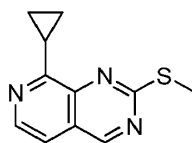
Una solución de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33, 131 mg, 0.619 mmol) ácido fenilborónico (150 mg, 1.230 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (25 mg, 0.031 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (1 mL) y se calentó hasta 60°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en ciclohexano para dar el sulfuro crudo (ca. 134 mg).

Una suspensión de sulfuro crudo (134 mg, ca. 0.53 mmol) en DCM (5 mL) se trató con mCPBA (77% p/p, 260 mg, 1.157 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 60% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (78 mg, 44% durante dos etapas).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.10 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 3.50 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.89 minutos MS m/z 286 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 37: 8-ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

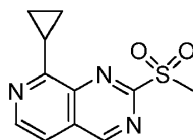


Una solución de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33, 20 mg, 0.094 mmol), ácido ciclopropil borónico (11 mg, 0.128 mmol), PCy<sub>3</sub> (3 mg, 10.70 μmol), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mg, 4.45 μmol) se disolvió en tolueno/agua 6:1 (1 mL) y se calentó hasta 95°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (13 mg, 62%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.46 (tt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 2.65 minutos MS m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 38: 8-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina



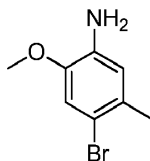
Una suspensión de 8-ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 37, 127 mg, 0.584 mmol) en DCM (5 mL) se trató con mCPBA (77% p/p, 290 mg, 1.291 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron sobre sílica gel. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (128 mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.99 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.49 minutos MS m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 39: 4-bromo-2-metoxi-5-metilanilina

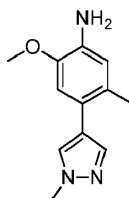




A una solución enfriada (0 °C) de 2-metoxi-5-metil-anilina (500 mg, 3.64 mmol) en DMF (5 mL) se agregó lentamente, durante 10 minutos, una solución de *N*-bromosuccinimida (662 mg, 3.72 mmol) en DMF (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (679 mg, 86%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.95 minutos MS *m/z* 216.297 [M+H]<sup>+</sup>

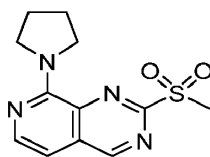
Preparación 40: 2-metoxi-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina



A una solución de 4-bromo-2-metoxi-5-metil-anilina (Preparación 39, 350 mg, 1.620 mmol) en EtOH (2.5 mL), tolueno (2.5 mL) y agua (2.5 mL) se agregó 1-metilpirazol-4-borónico pinacol éster de ácido (404 mg, 1.944 mmol), carbonato de sodio (343 mg, 3.24 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (225 mg, 0.194 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2.5 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (140 mg, 36%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.13 minutos MS *m/z* 218.30 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 41: 2-(metilsulfonil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-*d*]pirimidina



#### Método 12

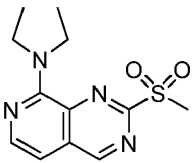
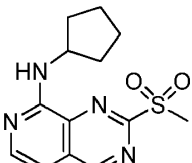
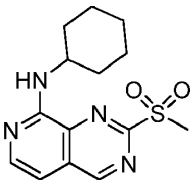
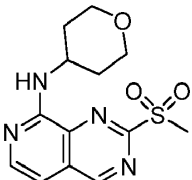
Una mezcla de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 33, 105 mg, 0.496 mmol) y pirrolidina (425 µL, 5.08 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (2.5 mL) se agitó a 135°C durante 3 horas. La reacción se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron para producir el sulfuro crudo.

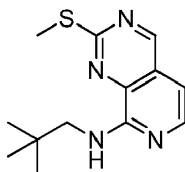
Una suspensión de sulfuro crudo (ca. 0.49 mmol) en DCM (4 mL) se trató con mCPBA (250 mg, 1.113 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó una porción adicional de mCPBA (77% p/p, 60 mg, 0.27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 70% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (62 mg, 45% durante dos etapas).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.62 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.45 (s, 3H), 1.98 (s, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 0.90 minutos MS m/z 279 [M+H]<sup>+</sup>

Las siguientes Preparaciones fueron preparadas de acuerdo con el Método 12 usando 8-cloro-2-(metiltilio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33) y la amina apropiada.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
42	N,N-dietil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 6H).  LCMS (ESI) Rt = 1.48 minutos MS m/z 281 [M+H] <sup>+</sup>  Usando dietilamina.
43	N-ciclopentil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 4H).  LCMS (ESI) Rt 1.50 minutos MS m/z 293 [M+H] <sup>+</sup>  Usando ciclopentilamina.
44	N-ciclohexil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H),  4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).  LCMS (ESI) Rt = 2.20 minutos MS m/z 307 [M+H] <sup>+</sup>  Usando ciclohexilamina.
45	2-(metilsulfonyl)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H).  LCMS (ESI) Rt = 1.36 minutos MS m/z 309 [M+H] <sup>+</sup>  Usando aminotetrahidropirano.

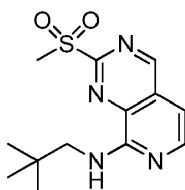


A una solución de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33, 1 g, 4.72 mmol) en NMP (15 mL) se agregó neopentilamina (5.5 mL, 4.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (50 mL) y EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0- 100% de EtOAc en ciclohexano da el compuesto del título (915 mg, 74%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 3.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 2.12 minutos MS m/z 263.07 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 47: 2-(metilsulfonil)-*N*-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

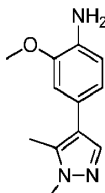


A una solución enfriada (0 °C) de 2-(metiltio)-*N*-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 46, 1.0 g, 4.72 mmol) en DCM (40 mL) se agregó porción a porción mCPBA (2.54 g, 11.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua (40 mL) y se diluyó con DCM (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (40 mL), salmuera (40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (700 mg, 68%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.35 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.95 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 2.00 minutos MS m/z 295.05 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 48: 4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxianilina

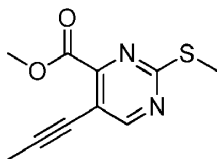


A una solución de 2-metoxi-4-bromoanilina (100 mg, 0.495 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se agregó éster de boronato (143 mg, 0.643 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 0.049 mmol) y carbonato de sodio (91 mg, 1.089 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (35 mg, 33%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (app s, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.41 (s, 3H).

LCMS (ESI,) Rt = 1.12 minutos MS m/z 218.20 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 49: Metil 2-(metiltio)-5-prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxilato

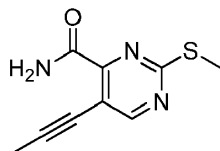


- 5 A una solución de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Preparación 30, 1.0 g, 3.80 mmol) en DMF (10 mL) se agregó tributilpropinil estaño (1.4 mL, 4.56 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (132 mg, 0.114 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C bajo condiciones de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (30 mL) y agua (30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50- 100% DCM en ciclohexano para dar el compuesto del título (414 mg, 49%).

- 10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.67 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.42 minutos MS m/z 223.23  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Preparación 50: 2-(metiltio)-5-(prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxamida

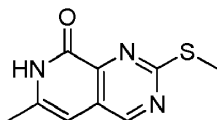


- 15 Una solución de 2-(metiltio)-5-(prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Preparación 49, 410 mg, 1.845 mmol) en  $\text{NH}_3$  en MeOH (7M, 12 mL) se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (280 mg, 73%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

- 20 LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 208.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Preparación 51: 6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona

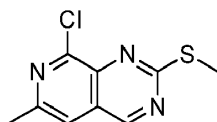


- 25 A una solución de 2-(metiltio)-5-(prop-1-in-1il)pirimidin-4-carboxamida (Preparación 50, 270 mg, 1.303 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó pTSA (50 mg, 0.261 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en  $\text{NH}_3$  en MeOH (7M, 10 mL) y se calentó hasta 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (150 mg, 56%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.52 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

- 30 LCMS (ESI) Rt = 1.66 minutos MS m/z 208.24  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Preparación 52: 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

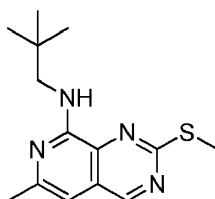


Una solución de 6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (Preparación 51, 100 mg, 0.483 mmol) en POCl<sub>3</sub> (5 mL) se calentó hasta 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (28.4 mg, 52%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 226.20 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 53: 6-metil-2-(metiltio)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

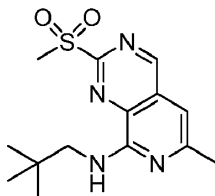


A una solución de 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 52, 128 mg, 0.567 mmol) en NMP (6 mL) se agregó neopentilamina (0.66 mL, 5.67 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-50% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (38 mg, 24%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.48 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 2.37 minutos MS m/z 277.31 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 54: 6-metil-2-(metilsulfonil)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

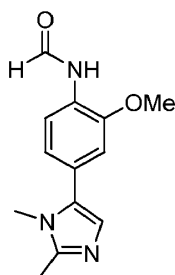


A una solución enfriada (0 °C) de 6-metil-2-(metiltio)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 53, 38 mg, 0.137 mmol) en DCM (2 mL) se agregó porción a porción mCPBA (37 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua (40 mL) y se diluyó con DCM (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (40 mL), salmuera (40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (12.5 mg, 30%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.23 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.75(s, 1H), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 2.44 minutos MS m/z 309.33 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 55: N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida



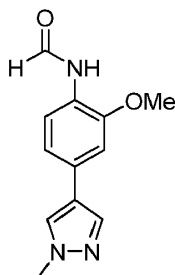
## Método 13

Una solución de 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxianilina (Preparación 18, 127 mg, 0.585 mmol) en ácido fórmico (3 mL) se calentó hasta reflujo durante 1 hora 30 minutos. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (60 mg, 42%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.83 minutos MS m/z 246 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 56: *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida

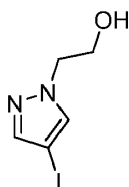


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 19). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (81 mg, 65%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.75 minutos MS m/z 232 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 57: 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etanol

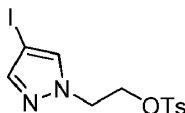


Una solución de 4-yodo-1H-pirazol (4.50 g, 23.20 mmol) en DMF (45 mL) se trató con hidruro de sodio (60% p/p, 1.42 g, 35.5 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla resultante se trató con 2-bromoetanol (2.5 mL, 35.2 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se calentó hasta 65°C durante 3 días. La reacción se detuvo con salmuera/EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (3.55 g, 64%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (br m, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 1.50 minutos MS m/z 238 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 58: 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato

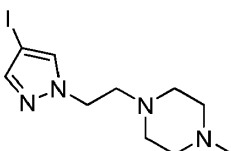


5 2-(4-Yodo-1H-pirazol-1-il)etanol (Preparación 57, 535 mg, 2.248 mmol) en DCM (11 mL) se trató con trietilamina (1.55 mL, 11.14 mmol) a 0°C. Se agregó Cloruro de tosilo (857 mg, 4.50 mmol) a 0°C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1M y agua (dos veces). Las capas orgánicas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (817 mg, 93%).

10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.26 minutos MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 59: 1-(2-(4-indo-1H-pirazol-1-il)etil)-4-metilpiperazina

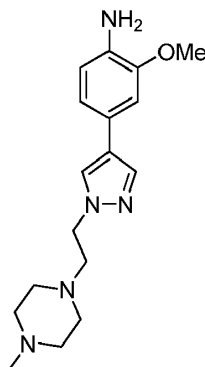


15 Una solución de 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (Preparación 58, 377 mg, 0.961 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se trató con 1-metilpiperazina (1.1 mL, 9.88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mayoría del solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 15% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (208 mg, 68%).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (br m, 8H), 2.32 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.97 minutos MS m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>

25 Preparación 60: 2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)anilina



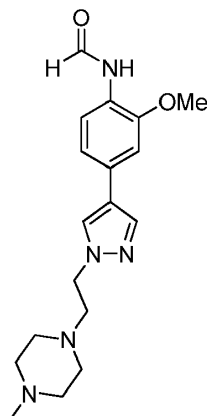
30 Una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (210 mg, 0.843 mmol), 1-(2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etil)-4-metilpiperazina (Preparación 59, 206 mg, 0.643 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (52 mg, 0.064 mmol) se disolvió en THF (4.5 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (1.5 mL) y se calentó hasta 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre agua y DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó

mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 15% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (72 mg, 35%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 - 2.40 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.30 minutos MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 61: *N*-(2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida

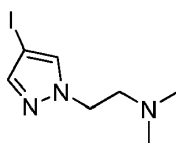


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 60). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 17% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (71 mg, 69%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.29 (br m, 8H), 2.17 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.16 minutos MS m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 62: 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetiletanamina



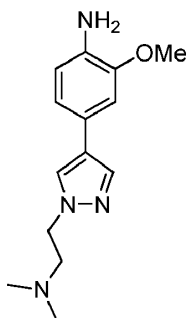
2-(4-Yodo-1H-pirazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (Preparación 58) (1.03 g, 2.63 mmol) se trató con dimetilamina en THF (2M, 10 mL, 20.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (616 mg, 89%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 0.59 minutos MS m/z 266 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 63: 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina



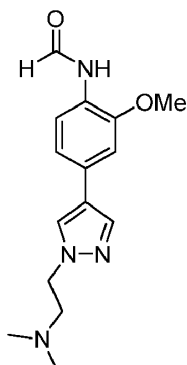


Una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (313 mg, 1.256 mmol), 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetiletanamina (Preparación 62, 270 mg, 1.019 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (80 mg, 0.098 mmol) se disolvió en THF (4.5 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (1.5 mL) y se calentó hasta 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre agua y DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (74 mg, 28%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (br s, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 0.29 minutos MS *m/z* 261 [M+H]<sup>+</sup>

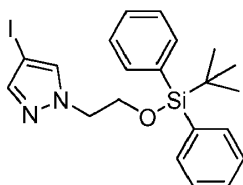
Preparación 64: *N*-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 63). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 15% de MeOH en DCM.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).

Preparación 65: 1-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-4-yodo-1H-pirazol



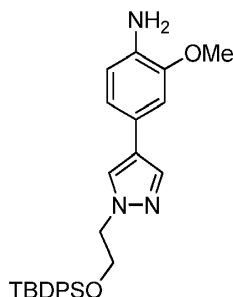
Una solución de 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)etanol (Preparación 57) (1.01 g, 4.24 mmol) en DMF (21 mL) se trató con imidazol (410 mg, 6.03 mmol) seguido por *tert*-butilclorodifenilsilano (1.321 mL, 5.09 mmol) y la mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 10% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (2.25 g, cant.).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 5H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 4.26 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).

5 LCMS (ESI) Rt = 1.98 minutos MS m/z 498  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Preparación 66: 4-(1-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina

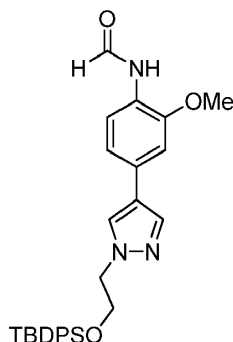


10 Una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (383 mg, 1.537 mmol), 1-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-4-yodo-1H-pirazol (Preparación 65, 554 mg, 1.163 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (90 mg, 0.110 mmol) se disolvió en THF (6 mL) y carbonato de sodio 2M en agua (2 mL) y se calentó hasta 60°C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 20% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (141 mg, 26%).

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 4H), 6.94 (dd,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.30 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 4.01 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 1.06 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 2.83 minutos MS m/z 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Preparación 67: *N*-(4-(1-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida



25 Una solución de 4-(1-(2-(*tert*-butildifenilsililoxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 66, 130 mg, 0.276 mmol) en ácido fórmico (2 mL) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La solución se concentró bajo presión reducida y sometida a azeotropía con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en MeOH (1 mL) y se trató con  $\text{Et}_3\text{N}$  (50  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se coevaporó con DCM dos veces para producir la anilina formilada cruda.

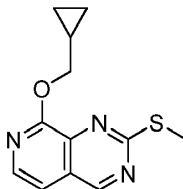
30 Una solución de anilina formilada cruda (ca. 0.27 mmol) en DMF (1.5 mL) se trató con imidazol (30 mg, 0.441 mmol) seguido por *tert*-butilclorodifenilsilano (100  $\mu\text{L}$ , 0.386 mmol) y la mezcla se agitó hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (126 mg, 91 % durante dos etapas).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 3H), 7.59 - 7.52 (m, 5H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 5H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 3.08 minutos MS m/z 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 68: 8-(ciclopropilmetoxi)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

5

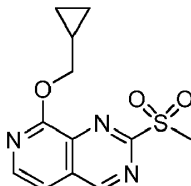


Una suspensión de 2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (Preparación 32, 502 mg, 2.60 mmol) y carbonato de plata (988 mg, 3.58 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (25 mL) se trató con bromometilciclopropano (310  $\mu\text{l}$ , 3.19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se agitó a reflujo durante 4 horas y se agregó bromometilciclopropano adicional (310  $\mu\text{l}$ , 3.19 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 6  $^\circ\text{C}$ . Se agregó bromometilciclopropano adicional (310  $\mu\text{l}$ , 3.19 mmol) y se continuó calentando durante 2 horas. Se agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 mL), la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con DCM y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (112 mg, 17%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 0.73 - 0.61 (m, 2H), 0.54 - 0.43 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 2.69 minutos MS m/z 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 69: 8-(ciclopropilmetoxi)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina



20

Una suspensión de 8-(ciclopropilmetoxi)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 68, 110 mg, 0.445 mmol) en DCM (4 mL) se trató con mCPBA (77% p/p, 325 mg, 1.353 mmol) a 0 $^\circ\text{C}$  y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 55% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (95 mg, 77%).

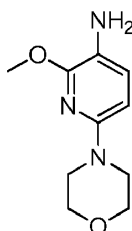
25

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO):  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 0.69 - 0.57 (m, 2H), 0.49 - 0.40 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.95 minutos MS m/z 302  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Preparación 70: 2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-amina

30

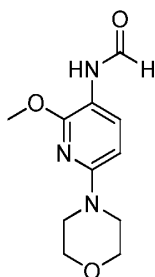


A una solución de 4-(6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)morfolina (Preparación 81, 280 mg, 1.170 mmol) en EtOAc/EtOH (1:1, 10 ml) se agregó paladio sobre carbón (10%, 100 mg). El matraz se cargó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (245 mg, 99%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 4H), 3.34 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 1.05 minutos MS m/z 210.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$

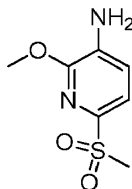
Preparación 71: N-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)formamida



- 10 Una solución de 2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-amina (Preparación 70, 40 mg, 0.191 mmol) en ácido fórmico (3 mL) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (40 mL) y EtOAc (40 mL). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron in vacuo, para dar el compuesto del título (40 mg, 88%).

LCMS (ESI) Rt = 1.84 minutos MS m/z 238.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 72: 2-metoxi-6-(metilsulfonil)piridin-3-amina

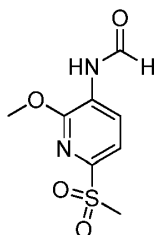


- 20 A una solución de 2-metoxi-6-(metilsulfonil)-3-nitropiridina (Preparación 83, 290 mg, 1.249 mmol) en EtOAc/EtOH (1:1, 10 mL) se agregó paladio sobre carbón (10%, 100 mg). El matraz se cargó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (245 mg, 97%).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.52 minutos MS m/z 203.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$

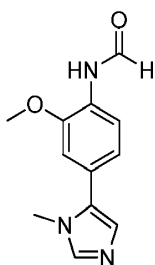
Preparación 73: N-(2-metoxi-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)formamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 2-metoxi-6-(metilsulfonyl)piridin-3-amina (Preparación 72) durante 3 horas. El residuo crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

LCMS (ESI) Rt = 1.26 minutos MS m/z 231.06 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 Preparación 74: *N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)fenil)formamida

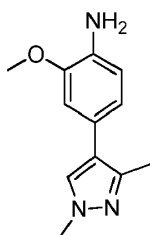


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)anilina (Preparación 17). El residuo crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.69 minutos MS m/z 232.11 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 75: 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxianilina

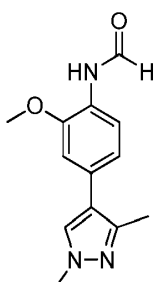


- 15 Una suspensión de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (50 mg, 0.201 mmol), 4-bromo-1,3-metilpirazol (35 mg, 0.201 mmol), CsF (91 mg, 0.602 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 10.04 μmol) en DME/MeOH (2:1, 1.5 mL) se calentó hasta 150°C durante 10 minutos, bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (10 mg, 23%).
- 20

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.15 minutos MS m/z 218.14 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 Preparación 76: *N*-(4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida

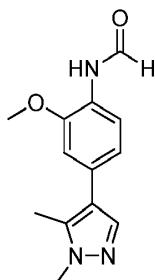


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 75). El residuo crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

5 LCMS (ESI) Rt = 1.92 minutos MS m/z 246.11 [M+H]<sup>+</sup>

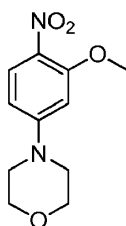
Preparación 77; *N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 48). El residuo crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

LCMS (ESI) Rt = 1.90 minutos MS m/z 246.10 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 78: 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)morfolina

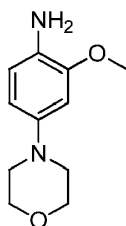


15 A una solución de 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno (750 mg, 4.38 mmol) en MeCN (10 mL) se agregó morfolina (3.83 mL, 43.8 mmol) y carbonato de potasio (606 mg, 4.38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (30 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*, para dar el compuesto del título (1.0 g, 96%).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.38 (app t, *J* = 5.0 Hz, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 1.95 minutos MS m/z 239.28 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 79: 2-metoxi-4-morfolinoanilina



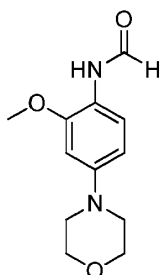
25 A una solución de 4-(3-metoxi-4-nitrofenil)morfolina (Preparación 78, 1.00 g, 4.20 mmol) en EtOH (42 mL) se agregó cloruro de estaño (II) (2.79 g, 14.69 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (10 mL) y se concentró *in vacuo*. Se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2M, 20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 1M  $\text{NH}_3$  en MeOH para dar el compuesto del título (418 mg, 48%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71-6.64 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 3.93 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 4H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 0.60 minutos MS  $m/z$  209.34  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Preparación 80: *N*-(2-metoxi-4-morfolinofenil)formamida

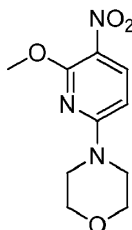


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) usando 2-metoxi-4-morfolinoanilina (Preparación 79). El residuo crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 1.49 minutos MS  $m/z$  237.32  $[\text{M}+\text{H}]^+$

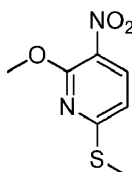
Preparación 81: 4-(6-metoxi-5-nitropiridin-2-il)morfolina



15 A una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (283 mg, 1.5 mmol) en acetonitrilo/DMF (2:1, 3 mL) se agregó morfolina (0.13 mL, 1.5 mmol) y trietilamina (0.21 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% ciclohexano en EtOAc para dar el compuesto del título (280 mg, 78%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 4H), 3.71 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 4H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 1.96 minutos MS  $m/z$  240.11  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 82: 2-metoxi-6-(metiltio)-3-nitropiridina



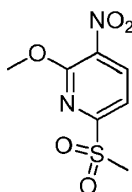
25 A una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (300 mg, 1.591 mmol) en acetonitrilo/DMF (2:1, 3 mL) se agregó tiometóxido de sodio (133 mg, 1.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (290 mg, 91%).

30

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.42 minutos MS m/z 201.07  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 83: 2-metoxi-6-(metilsulfonyl)-3-nitropiridina



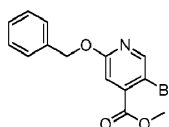
5

A una solución de 2-metoxi-6-(metiltio)-3-nitropiridina (Preparación 82, 290 mg, 1.45 mmol) en DCM (10 mL) se agregó mCPBA (650 mg, 3.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (290 mg, 86%).

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.8 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.25 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.48 minutos MS m/z 233.03  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 84: 2-(benciloxi)-5-bromoisonicotinato de metilo

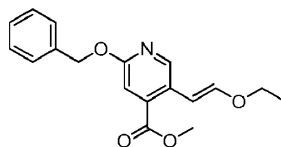


15 A una suspensión de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (2.5 g, 10.77 mmol) en MeCN (35 mL) se agregó carbonato de plata (4.46 g, 16.16 mmol) y bromuro de bencilo (1.54 mL, 12.93 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta  $65^\circ\text{C}$  y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% DCM en ciclohexano para dar el compuesto del título (3.31 g, 95%).

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 3.04 minutos MS m/z 321.97  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 85: 2-(benciloxi)-5-(2-etoxivinil)isonicotinato de (E)-metilo



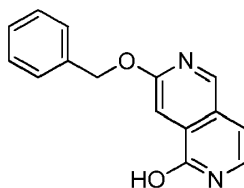
25

A una suspensión de 2-(benciloxi)-5-bromoisonicotinato de metilo (Preparación 84, 1.5 g, 4.66 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 29, 1.844 g, 9.31 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.99 g, 9.31 mmol) en tolueno (5 mL), EtOH (5 mL) y agua (5 mL) se agregó  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (377 mg, 0.326 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$  durante 18 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (1.2 g, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (s, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.39 (td,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.95 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

35 LCMS (ESI) Rt = 3.09 minutos MS m/z 314.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 86: 7-(benciloxi)-2,6-naftiridin-1-ol



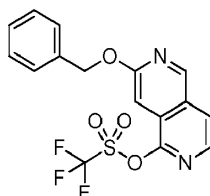


5 Se disolvió 2-(benciloxi)-5-(2-etoxivinil)isonicotinato de (E)-metilo (Preparación 85, 1.2 g, 3.83 mmol) en amoníaco metanólico (7M, 28 mL) en 3 tunos de microondas. La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en tolueno (30 mL) y se agregó pTsOH.H<sub>2</sub>O (150 mg, 0.789 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se secó bajo vacío, para dar el compuesto del título (937 mg, 97%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.20 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H).

10 LCMS (ESI) Rt = 2.47 minutos MS m/z 253.33 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 87: trifluorometanosulfonato de 7-(benciloxi)-2,6-naftiridin-1-ilo

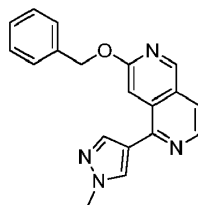


15 A una suspensión de 7-(benciloxi)-2,6-naftiridin-1-ol (Preparación 86, 450 mg, 1.784 mmol) en DCM (20 mL) se agregó Et<sub>3</sub>N (0.50 mL, 3.57 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0.36 mL, 2.141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-80 % DCM para dar el compuesto del título (415 mg, 58%).

20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.13 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.56 (s, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 3.15 minutos MS m/z 385.28 [M+H]<sup>+</sup>

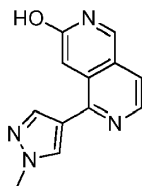
Preparación 88: 7-(benciloxi)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridina



25 A una suspensión de trifluorometanosulfonato de 7-(benciloxi)-2,6-naftiridin-1-ilo (Preparación 87, 350 mg, 0.911 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (3 mL) se agregó pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (379 mg, 1.821 mmol), carbonato de cesio (460 mg, 1.412 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (220 mg, 0.190 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 30 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-15% de MeOH en DCM seguido por una segunda cromatografía eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (249 mg, 86%).

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

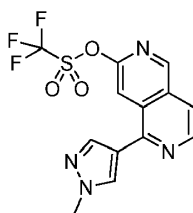
LCMS (ESI) Rt = 2.60 minutos MS m/z 317.28 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 89: 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-ol

Una solución de Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg, 0.019 mmol), Et<sub>3</sub>N (7.5 uL, 0.053 mmol), trietilsilano (0.085 mL, 0.531 mmol) en DCM (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó una solución de 7-(benciloxi)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridina (Preparación 88, 120 mg, 0.379 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado acuoso (20 mL) y se extrajo con éter (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (13 mg, 15%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).

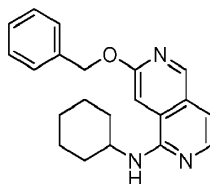
LCMS (ESI) Rt = 1.10 minutos MS *m/z* 227.12 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 90: trifluorometanosulfonato de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-ilo

A una solución de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-ol (Preparación 89, 15 mg, 0.066 mmol) en DCM (0.5 mL) se agregó Tf<sub>2</sub>O (0.013 mL, 0.080 mmol) y trietilamina (9.3 uL, 0.066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se pasó a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 1M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (14 mg, 59%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.09 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.52 minutos MS *m/z* 358.96 [M+H]<sup>+</sup>

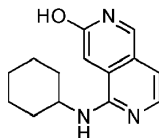
Preparación 91: 7-(benciloxi)-*N*-ciclohexil-2,6-naftiridin-1-amina

A una solución de 7-(benciloxi)-2,6-naftiridin-1-yl trifluorometanosulfonato (Preparación 87, 130 mg, 0.338 mmol) en NMP (6 mL) se agregó ciclohexilamina (0.39 mL, 3.38 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 30 minutos. La reacción se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL) y salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (70 mg, 62%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.99 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 2.11 minutos MS m/z 334.11 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 92: 5-(ciclohexilamino)-2,6-naftiridin-3-ol

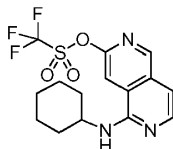


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 89 usando 7-(benciloxi)-N-ciclohexil-2,6-naftiridin-1-amina (Preparación 91).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.18 minutos MS m/z 244.14 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 Preparación 93: trifluorometanosulfonato de 5-(ciclohexilamino)-2,6-naftiridin-3-ilo



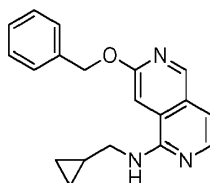
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 90 usando 5-(ciclohexilamino)-2,6-naftiridin-3-ol (Preparación 92).

- 15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.88 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 5.11 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.73 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 2.50 minutos MS m/z 375.99 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 94: 7-(benciloxi)-N-(ciclopropilmetil)-2,6-naftiridin-1-amina

20

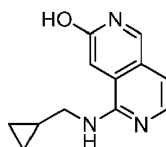


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 91 usando ciclopropanometilamina.

- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 6.0, 0.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 3.43 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 2H), 1.19 (m, 1H), 0.63-0.59 (m, 2H), 0.35-0.31 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.96 minutos MS m/z 306.11 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 95: 5-((ciclopropilmetil)amino)-2,6-naftiridin-3-ol



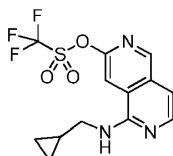
30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 89 usando 7-(benciloxi)-N-(ciclopropilmetil)-2,6-naftiridin-1-amina (Preparación 94).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.44 (dd,  $J = 7.0, 5.0$  Hz, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.63 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 0.35 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H).

5 LCMS (ESI) Rt = 0.84 minutos MS m/z 216.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 96: trifluorometanosulfonato de 5-((ciclopropilmetil)amino)-2,6-naftiridin-3-ilo



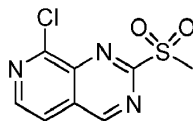
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 90 usando 5-((ciclopropilmetil)amino)-2,6-naftiridin-3-ol (Preparación 95).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J = 6.0, 0.5$  Hz, 1H), 5.46 (br t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 7.0, 5.0$  Hz, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.67-0.63 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 2.22 minutos MS m/z 347.99  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 97: 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina

15



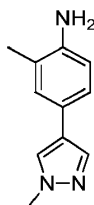
20 Una suspensión de 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33, 71 mg, 0.335 mmol) en DCM (3 mL) se trató con mCPBA (77 % p/p, 180 mg, 0.801 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (55 mg, 67%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.31 minutos MS m/z 266  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Preparación 98: 2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

25

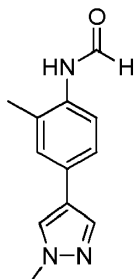


30 A una solución de 4-bromo-2-metilanilina (500 mg, 2.69 mmol) en EtOH (10 mL), tolueno (10 mL) y agua (10 mL) se agregó pinacol éster de ácido de 1-metilpirazol-4-borónico (671 mg, 3.22 mmol), carbonato de sodio (570 mg, 5.37 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (373 mg, 0.322 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 1M  $\text{NH}_3$  en MeOH. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (106 mg, 21%).

35  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.98 minutos MS m/z 188.17 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 99: *N*-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida



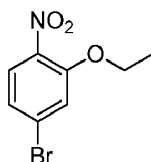
- 5 Una solución de 2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina (Preparación 98, 100 mg, 0.534 mmol) en ácido fórmico (3 mL) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y EtOAc (30 mL). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (160 mg, 34%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 2.0, Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.72 minutos MS m/z 216.13 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 100: 4-bromo-2-etoxi-1-nitrobenceno

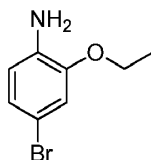
15



- 20 A una solución enfriada (0 °C) de EtOH (0.07 mL, 1.193 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 68 mg, 1.705 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 15 minutos. Se agregó 2-fluoro-4-bromo-nitrobenceno (250 mg, 1.136 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante unas 18 horas adicionales, mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. Se agregaron éter (20 mL) y HCl (0.5 M, 20 mL). La capa acuosa se basificó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo*, para dar el compuesto del título (270 mg, 97%).

- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Preparación 101: 1 4-bromo-2-etoxianilina



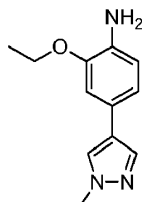
- 30 A una solución de 4-bromo-2-etoxi-1-nitrobenceno (Preparación 100, 250 mg, 1.016 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó cloruro de estaño (II) (963 mg, 5.08 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (10 mL) y se concentró *in vacuo*. Se agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (2M, 20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante paso a través de un cartucho SCX-2 eluyendo con 100 % de MeOH - 1M NH<sub>3</sub> en MeOH para dar el compuesto del título (179 mg, 82%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.91-6.88 (m, 2H), 6.60 (dd,  $J = 8.0, 0.5$  Hz, 1H), 4.05 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.96 minutos MS m/z 216.01  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 102: 2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

5

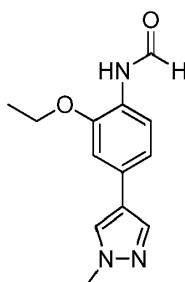


El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 98 usando 4-bromo-2-etoxianilina (Preparación 101).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

10 LCMS (ESI) Rt = 1.18 minutos MS m/z 218.16  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 103: N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida

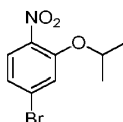


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 99 usando 2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 102).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.96 minutos MS m/z 246.12  $[\text{M}+\text{H}]^+$

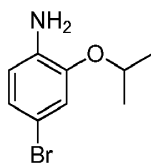
20 Preparación 104: 4-bromo-2-isopropoxi-1-nitrobenceno



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 100 usando 2-propanol.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.67 (quin,  $J = 6$  Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

Preparación 105: 4-bromo-2-isopropoxianilina

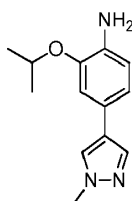


El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 101 usando 4-bromo-2-isopropoxi-1-nitrobenceno (Preparación 104).

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.03 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (quin,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.22 minutos MS m/z 230.03  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 106: 2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

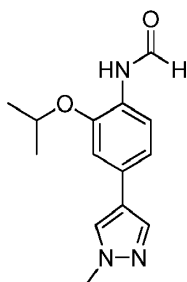


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 98 usando 4-bromo-2-isopropoxianilina (Preparación 105).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.59 (quin,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br s, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.36 minutos MS m/z 232.18  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Preparación 107: N-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida



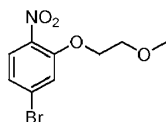
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 99 usando 2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 106).

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.69 (quin,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.40 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.03 minutos MS m/z 260.14  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 108: 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)-1-nitrobenceno

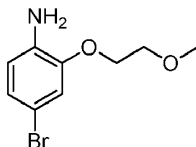
25



El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 100 usando 2-metoxietanol.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz, 2H), 3.82 (dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz, 2H), 3.47 (s, 3H).

Preparación 109: 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)anilina



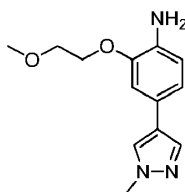
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 101 usando 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)-1-nitrobenceno (Preparación 108).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  6.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

10 LCMS (ESI)  $R_t = 1.73$  minutos MS  $m/z$  246.02  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 110: 2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina



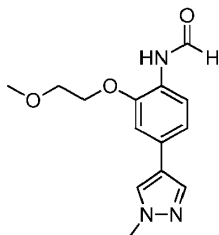
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 98 usando 4-bromo-2-(2-metoxietoxi)anilina (Preparación 109).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br s, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.47 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.15$  minutos MS  $m/z$  248.16  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 111: N-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida

20

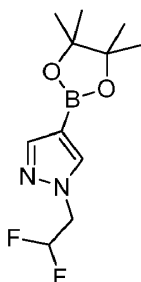


El compuesto del título se preparó de acuerdo con la Preparación 99 usando 2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (Preparación 110).

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.48 (s, 3H).

Preparación 112: 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



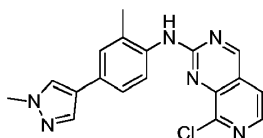


Se agregó NaH (60%, 128 mg) a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (313 mg, 1.61 mmol) en DMF (4 mL). Después de agitar durante 15 minutos, se agregó 1,1-difluoro-2-yodoetano (372 mg, 1.94 mmol) en DMF (1 mL). La solución resultante se agitó a 80°C bajo irradiación de microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo que se usó directamente en la próxima etapa (210 mg, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.25 - 5.93 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

LCMS (ESI) Rt = 2.64 minutos MS m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 113: 8-cloro-N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

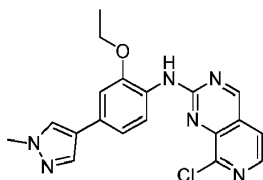


A una suspensión enfriada (0°C) de N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 99, 40 mg, 0.186 mmol) en THF (4 mL) se agregó NaH (60% de dispersión en aceite, 12 mg, 0.297 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 97, 59 mg, 0.242 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL) y DCM (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (79 mg, 97 %).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.56 minutos MS m/z 351.02 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 114: 8-cloro-N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

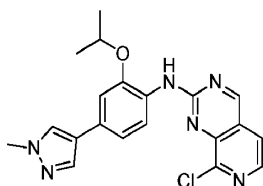


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 113 usando N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 103). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (27 mg, 44%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.88 minutos MS m/z 381.01 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 115: 8-cloro-*N*-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

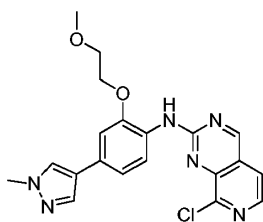


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 113 usando *N*-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 107). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-80% de EtOAc en ciclohexano para dar el compuesto del título (37.7 mg, 62%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.16 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.76 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

- 10 LCMS (ESI) *R*<sub>t</sub> = 2.93 minutos MS *m/z* 395.02 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 116: 8-cloro-*N*-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 113 usando *N*-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 111). El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexano - 5% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (18 mg, 30%).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H).

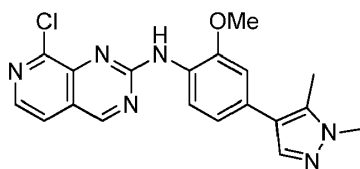
LCMS (ESI,) *R*<sub>t</sub> = 2.68 minutos MS *m/z* 410.97 [M+H]<sup>+</sup>

MPS1 IC<sub>50</sub> (μM):

Preparación 117

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

- 25



Método 14

- 30 Una solución de *N*-(4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 77, 240 mg, 0.978 mmol) en THF (8 mL) se trató con hidruro de sodio (60% p/p, 65 mg, 1.625 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 97, 325 mg, 1.334 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregaron una solución de NaOH acuoso 2M (4 mL) y MeOH (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrar in vacuo. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron in vacuo.

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título (362 mg, 97%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.47 (s, 1H), 8.85 (br. s, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

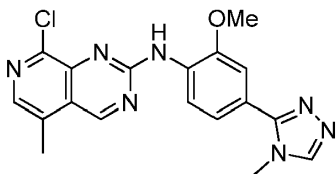
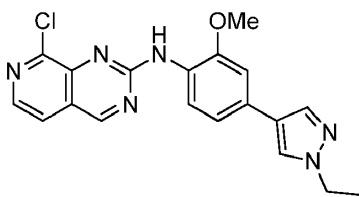
5

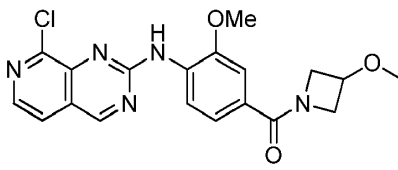
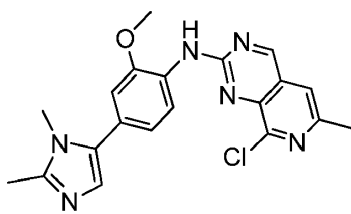
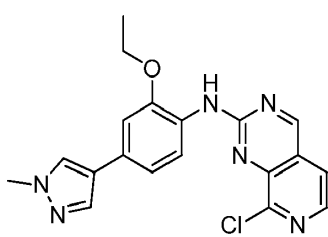
LCMS (ESI) Rt = 3.10 minutos MS m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>

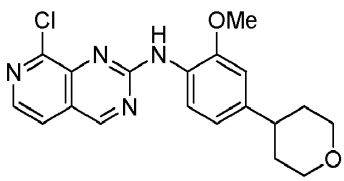
Las siguientes Preparaciones fueron preparadas de acuerdo con el Método 14 usando la formamida y pirido [3,4-d] pirimidina apropiadas como se describe a continuación. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

10 Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM o EtOAc.

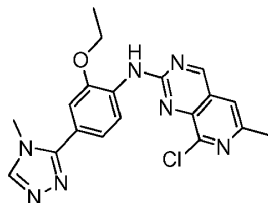
Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en ciclohexanos seguido por HPLC preparativa eluyendo con 40% a 100% de MeOH en H<sub>2</sub>O (0.1% de ácido fórmico).

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
118	8-cloro- <i>N</i> -(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.63 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br. d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.57 minutos MS m/z 382 [M+H] <sup>+</sup>  Usando <i>N</i> -(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 221) y 8-cloro-5-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 184) y método de purificación A.
119	8-cloro- <i>N</i> -(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.47 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 3.07 minutos MS m/z 381 [M+H] <sup>+</sup>  Usando <i>N</i> -(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 128) y 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 97).

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
120	<p>(4-((8-cloropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidin-1-il)metanona</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (br. d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <math>J</math> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <math>J</math> = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, <math>J</math> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <math>J</math> = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.26 (br. s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (br. s, 1H), 3.25 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.71 minutos MS m/z 400 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)fenil)formamida (Preparación 129) y 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 97).</p>
121	<p>8-cloro-<i>N</i>-(4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) : <math>\delta</math> 8.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (dd, <math>J</math> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <math>J</math> = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.20 minutos MS m/z 395 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> <p>Usando <i>N</i>-(4-(1,2-dimetil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)formamida (Preparación 55) y 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 178) y método de purificación A.</p>
122	<p>8-cloro-<i>N</i>-(2-etoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 9.36 (s, 1H), 8.40 (d, <math>J</math> = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, <math>J</math> = 5.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (dd, <math>J</math> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, <math>J</math> = 1.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (q, <math>J</math> = 6.5 Hz, 2H), 1.56 (t, <math>J</math> = 6.5 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.93 minutos MS m/z 381 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> <p>Usando <i>N</i>-(2-etoxi-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 103) y 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 97) y método de purificación A.</p>

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
123	<p>8-cloro-<i>N</i>-(2-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9.46 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.40 (br. s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 4H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 3.17 minutos MS m/z 371 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando <i>N</i>-(2-metoxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)formamida (Preparación 154) y 8-cloro-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 97) y método de purificación A.</p>

Preparación 124: 8-cloro-*N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

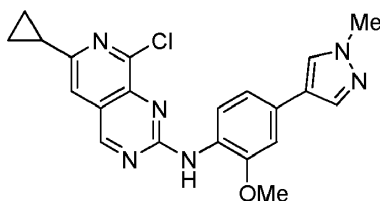


- 5 A una solución de 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 178, 31 mg, 0.120 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó *N*-(2-etoxi-4-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida (Preparación 150, 35.5 mg, 0.144 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg, 0.241 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 10 de columna en sílica gel eluyendo con 50-100 % de EtOAc en ciclohexanos seguido por elución a través de una columna SCX-2 usando MeOH - 1M NH<sub>3</sub> en MeOH para producir el compuesto del título (12.9 mg, 27%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

- 15 LCMS (ESI) Rt = 2.91 minutos MS m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 125: 8-Cloro-6-ciclopropil-*N*-(2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

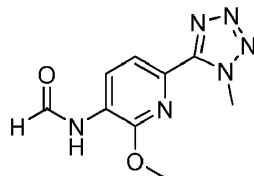


- 20 *N*-(2-Metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)formamida (Preparación 56, 50 mg 0.21 mmol) se agitó en THF (1 mL). Se agregó hexametildisilazida de sodio (0.25 mL de solución 1M en THF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 8-Cloro-6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 179, 80 mg, 0.28 mmol) como una suspensión en THF (1.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se agregaron metanol (1 mL) y solución de hidróxido de sodio 1 M (1 mL) a la reacción y se agitó durante 55 minutos.

Los solventes se concentraron entonces *in vacuo*. El residuo se sometió a partición entre cloroformo (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 1:1 acetona:ciclohexano para producir el compuesto del título (41 mg 44%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.08 (s, 1H), 9.03 (br d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J = 1.89, 8.51\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J = 1.58\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.04-1.13 (m, 4H).

Preparación 126: *N*-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-il)formamida



10

#### Método 15

- Se agregó ácido fórmico (59.3  $\mu\text{L}$ , 1.571 mmol) a anhídrido acético (99  $\mu\text{L}$ , 1.048 mmol) mientras se agitaba y se enfriaba a  $0^\circ\text{C}$ . La agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se agregó a una solución de 2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-amina (Preparación 158, 18 mg, 0.087 mmol) en THF (100  $\mu\text{L}$ ) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. El residuo se disolvió en DCM y la solución se lavó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20mg, 98%).

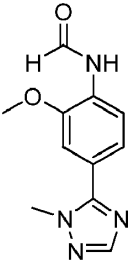
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.80 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.53 (s, 4H), 4.17 (s, 3H).

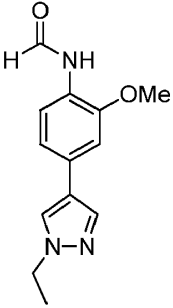
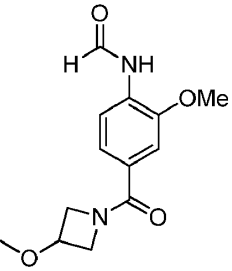
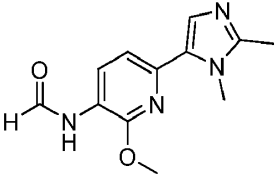
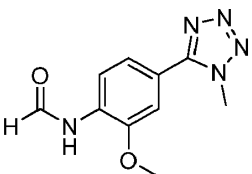
- 20 LCMS (ESI)  $R_t = 2.02$  minutos MS  $m/z$  235  $[\text{M}+\text{H}]^+$

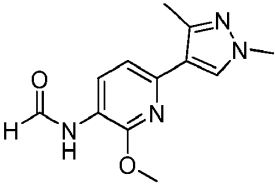
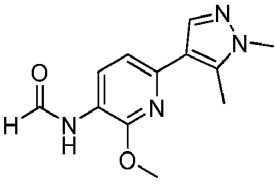
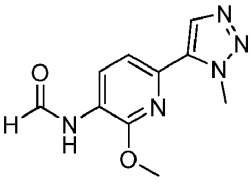
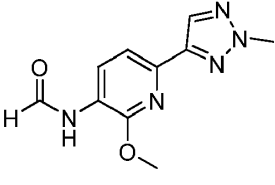
Las siguientes Preparaciones fueron preparadas de acuerdo con el Método 13 (Preparación 55) o el Método 15 (Preparación 126) usando la anilina apropiada como se describe más abajo. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-15% de MeOH en EtOAc.

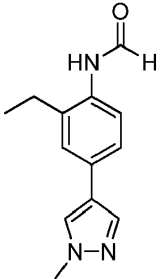
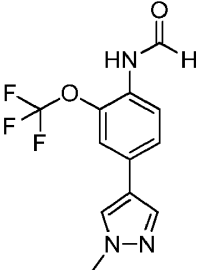
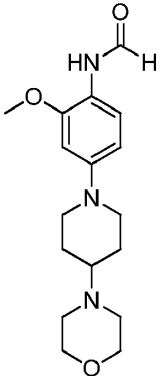
- 25 Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-60% de EtOAc en ciclohexanos.

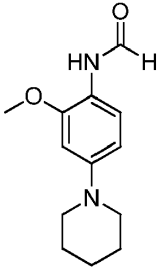
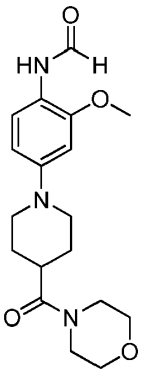
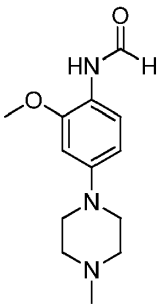
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
127	N-(2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)fenil)formamida 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, MeOD): $\delta$ 8.47 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).  LCMS (ESI) $R_t = 1.61$ minutos MS $m/z$ 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 2-metoxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)anilina (Preparación 166).  Método 13.

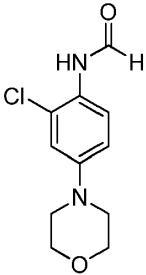
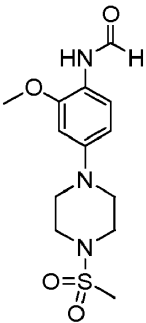
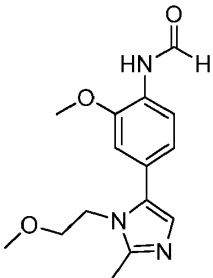
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
128	<i>N</i> -(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.63 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.99 minutos MS m/z 246 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 155) y método de purificación B.  Método 13.
129	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br. s, 1H), 3.22 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.66 minutos MS m/z 265 [M+H] <sup>+</sup>  Usando (4-amino-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona (Preparación 28) y método de purificación A.  Método 13.
130	<i>N</i> -(6-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).  LCMS Rt = 1.32 minutos MS m/z 247 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-amina (Preparación 191).  Método 15.
131	<i>N</i> -(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.02 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.72 minutos MS m/z 234 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina (Preparación 192).  Método 15.

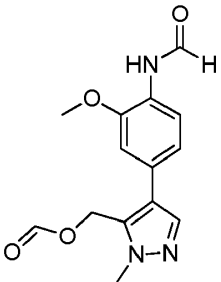
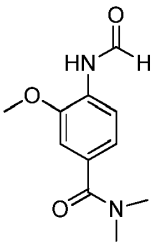
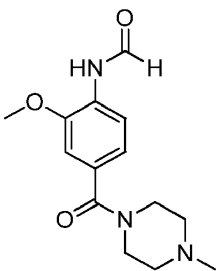
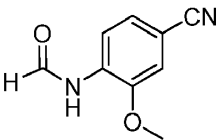
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
132	<i>N</i> -(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.36 minutos [M+H] <sup>+</sup>  Usando 6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-amina (Preparación 163).  Método 15.
133	<i>N</i> -(6-(1,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.36 minutos MS <i>m/z</i> 247 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 6-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-amina (Preparación 167).  Método 15.
134	<i>N</i> -(2-Metoxi-6-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.10 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.80 minutos MS <i>m/z</i> 234 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-metoxi-6-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (Preparación 193).  Método 15.
135	<i>N</i> -(2-Metoxi-6-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.11 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 2.06 minutos MS <i>m/z</i> 234 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-metoxi-6-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-amina (Preparación 194).  Método 15.

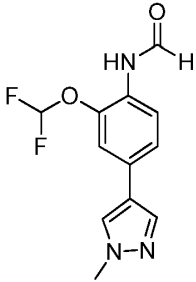
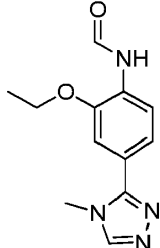
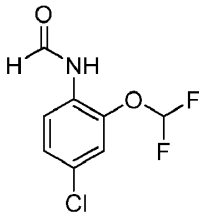
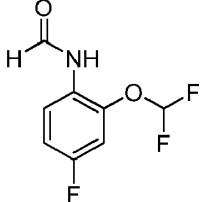


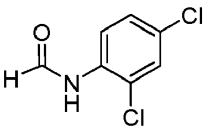
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
136	<p><i>N</i>-(2-etil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.68 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.87 minutos MS m/z 230 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-etil-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)anilina (Preparación 168) durante 3 horas.</p> <p>Método 13.</p>
137	<p><i>N</i>-(4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 2.09 minutos MS m/z 286 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)anilina (Preparación 169) durante 1 hora.</p> <p>Método 13.</p>
138	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 6H), 2.71 (dt, <i>J</i> = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 2.63 (app t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.04 (br d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.63 (qd, <i>J</i> = 12.5, 3.5 Hz, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.64 minutos MS m/z 320 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)anilina (Preparación 170) durante 3 horas.</p> <p>Método 13.</p>

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
139	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.73 (quin, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.86 minutos MS m/z 235 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-metoxi-4-(piperidin-1-il)anilina (Preparación 171) durante 3 horas.</p> <p>Método 13.</p>
140	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-(morfolina-4-carbonil)piperidin-1-il)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 1.09 minutos MS m/z 348 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona (Preparación 159) durante 2 horas.</p> <p>Método 13.</p>
141	<p><i>N</i>-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)formamida</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.68 (app t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H).</p> <p>LCMS (ESI) Rt = 0.50 minutos MS m/z 250 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (Preparación 160) durante 2 horas.</p> <p>Método 13.</p>

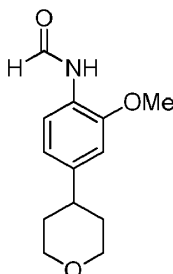
Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
142	<i>N</i> -(2-cloro-4-morfolinofenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.15-3.13 (m, 4H).  LCMS (ESI) Rt = 1.74 minutos MS m/z 241 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-cloro-4-morfolinoanilina (Preparación 161). Método 13.
143	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.57 minutos MS m/z 314 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina (Preparación 162). Método 13.
144	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.19 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).  LCMS (ESI) Rt = 1.16 minutos MS m/z 290 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)anilina (Preparación 164) durante 1 hora. Método 13.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
145	Formiato de (4-(4-formamido-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.95 minutos MS <i>m/z</i> 290 [M+H] <sup>+</sup>  Usando (4-(4-amino-3-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metanol (Preparación 165).  Método 13.
146	4-formamido-3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (s, 6H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.50 minutos MS <i>m/z</i> 223 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-amino-3-metoxi- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida (Preparación 24) durante 3 horas.  Método 13.
147	<i>N</i> -(2-metoxi-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 0.51 minutos MS <i>m/z</i> 278 [M+H] <sup>+</sup>  Usando (4-amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (Preparación 211) durante 3 horas.  Método 13.
148	<i>N</i> -(4-Ciano-2-metoxifenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.4 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.76 minutos MS <i>m/z</i> 177 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-amino-3-metoxibenzonitrilo.  Método 15.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
149	<i>N</i> -(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, MeOD): 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.99 minutos MS <i>m/z</i> 268 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)anilina (Preparación 213).  Método 13.
150	<i>N</i> -(2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, Acetona- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (br s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.29 minutos MS <i>m/z</i> 247 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-etoxi-4-(4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)anilina (Preparación 216) durante 30 minutos.  Método 13.
151	<i>N</i> -(4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO): δ 10.01(s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.12 minutos MS <i>m/z</i> 222 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 4-cloro-2-(difluorometoxi)anilina.  Método 13.
152	<i>N</i> -(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO): δ 9.91 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H).  LCMS (ESI) <i>R</i> <sub>t</sub> = 2.04 minutos MS <i>m/z</i> 206 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2-(difluorometoxi)-4-fluoroanilina.  Método 13.

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
153	N-(2,4-Diclorofenil)formamida 	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H).  LCMS (ESI) Rt = 1.84 minutos MS m/z 190 [M+H] <sup>+</sup>  Usando 2,4-dicloroanilina.  Método 13.

Preparación 154: N-(2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)formamida



- 5 Una solución de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metoxianilina (Preparación 156, 206 mg, 1.004 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con Pd/C (10% p/p, 50 mg, 0.047 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. La suspensión se filtró sobre Celite y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en ácido fórmico (6 mL) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La solución se concentró *in vacuo* y se sometió a azeotropía con tolueno dos veces. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título (165 mg, 70%).

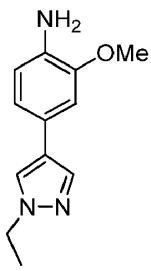
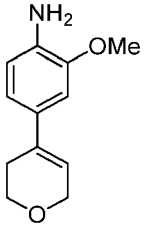
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.56 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.1, 3.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (ddd, J = 11.3, 8.6, 5.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 1.78 - 1.57 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 2.09 minutos MS m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>

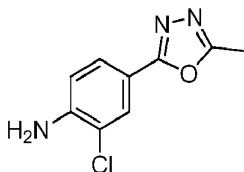
- 15 Las siguientes Preparaciones se prepararon de acuerdo con la Preparación 66 usando la halo anilina y ácido borónico o éster apropiados como se describe más adelante. Los residuos de reacción crudos se purificaron como se describe o de acuerdo con uno de los siguientes métodos:

Método A: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con

Método B: Cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con

Preparación No	Nombre/Estructura	Datos
155	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxianilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.71 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J$ = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (br. s, 2H), 1.55 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 1.28 minutos MS $m/z$ 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 4-bromo-2-metoxianilina y 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.
156	4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metoxianilina 	$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 6.89 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J$ = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.59 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (p, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (q, $J$ = 2.7 Hz, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 5H), 2.42 - 2.33 (m, 2H).  LCMS (ESI) $R_t$ = 1.28 minutos MS $m/z$ 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$  Usando 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 4-bromo-2-metoxianilina.

## Preparación 157: 2-Cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina

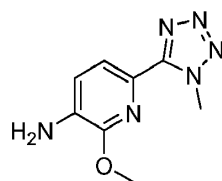


- 5 A una mezcla de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina (0.220 g, 1.26 mmol) y DMF anhidro (1.9 mL) se agregó *N*-clorosuccinimida (0.168 g, 1.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1.5 horas bajo argón antes de enfriar hasta temperatura ambiente y someterse a partición entre EtOAc (90 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (15 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo fue absorbido sobre sílica gel (1.4 g) y purificado usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-30% de EtOAc en DCM para producir el compuesto del título (0.130 g, 49%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t$  = 2.06 minutos MS  $m/z$  210  $[\text{M}^{35}\text{Cl}+\text{H}]^+$

## Preparación 158: 2-Metoxi-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-amina

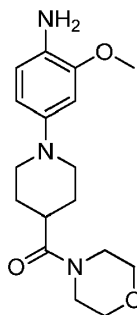


Se agregó 10% de Pd sobre carbón (10 mg, 0.411 mmol) a una solución de 2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-3-nitropiridina (Preparación 189, 97 mg, 0.411 mmol) en EtOH/DCM 2/1 (2.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el producto del título como un sólido blanco (84mg, 99%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.67 (d, *J* = 8.0Hz, 1H); 7.03 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.07 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.08 minutos MS m/z 207 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 159: (1-(4-amino-3-metoxifenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona

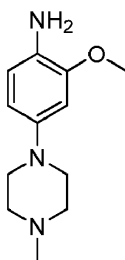


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona (Preparación 204) a 30°C.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): 6.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 8H), 3.50 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.70 (dt, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.92 (dq, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 1.82 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 0.81 minutos MS m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 160: 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina



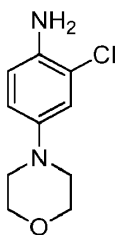
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (Preparación 206).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (br t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (br t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.24 minutos MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 161: 2-cloro-4-morfolinoanilina



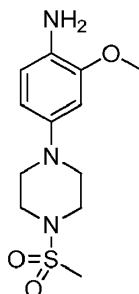


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 4-(3-cloro-4-nitrofenil)morfolina (Preparación 207). El residuo se purificó usando cromatografía en fase reversa eluyendo con 0-20% MeCN en agua.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  6.90 (dd,  $J$  = 2.5, 0.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 1.13 minutos MS m/z 213  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 162: 2-metoxi-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)anilina

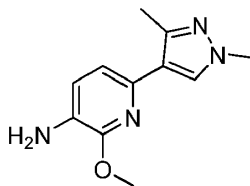


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (Preparación 208).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  6.72 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.67 minutos MS m/z 286.31  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 Preparación 163: 6-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-amina

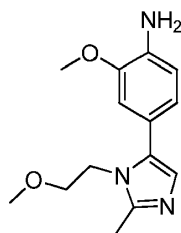


- 20 Se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.085 g, 0.074 mmol) a una solución de 6-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (0.15 g, 0.739 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.180 g, 0.813 mmol) y fluoruro de cesio (0.337 g, 2.216 mmol) en DME/MeOH 2/1 (4.6 mL). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 10 minutos. La reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con DCM/EtOH (99/1 a 90/10, columna de 12 g) y luego se eluyó a través de una columna SCX-2 para producir el producto del título como un sólido de color amarillo (120mg, 74%).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.79 (s, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.19 minutos MS m/z 219  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 164: 2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)anilina

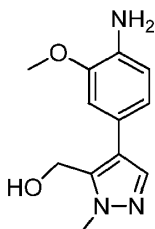


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol (Preparación 209).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

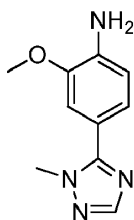
LCMS (ESI) Rt = 1.02 minutos MS m/z 262.27 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 165: (4-(4-Amino-3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando (4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 222) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con EtOAc seguido por elución a través de un cartucho SCX-2.

Preparación 166: 2-metoxi-4-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)anilina

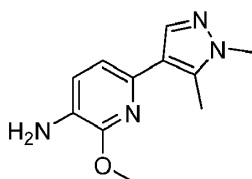


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 5-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 1.86, 8.02 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.25 minutos MS m/z 205 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 167: 6-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-amina

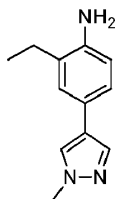


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 6-bromo-2-metoxipiridin-3-amina y 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. El residuo bruto se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 1-10% de MeOH/amoniaco acuoso (10/1) en DCM.

5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.69 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.24$  minutos MS  $m/z$  219  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 168: 2-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina

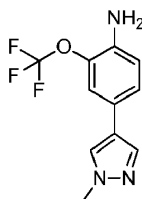


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 98 usando 4-bromo-2-etilanilina y pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H), 1.25 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.24$  minutos MS  $m/z$  202  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Preparación 169: 4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)anilina

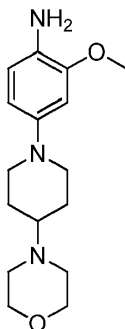


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 98 usando 2-trifluorometoxi-4-bromoanilina y pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico.

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 2.16$  minutos MS  $m/z$  258  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 170: 2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)anilina

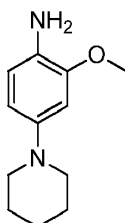


25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 79 usando 4-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)morfolina (Preparación 202). El residuo se purificó usando cromatografía en fase reversa eluyendo con 100% agua.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  6.71 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (3H, s), 3.73 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 4H), 3.53 (br d,  $J$  = 12.5 Hz, 2H), 2.67-2.62 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (br d,  $J$  = 12.5 Hz, 2H), 1.67 (qd,  $J$  = 12.5, 4.0 Hz, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 0.25 minutos MS m/z not observed.

5 Preparación 171: 2-metoxi-4-(piperidin-1-il)anilina

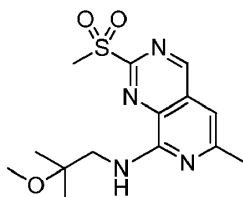


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 79 usando 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina (Preparación 203). El residuo se purificó usando cromatografía en fase reversa eluyendo con 100% agua.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  6.71 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (app br s, 4H), 1.75 (quin,  $J$  = 5.5 Hz, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 0.55 minutos MS m/z 207  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Preparación 172: N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

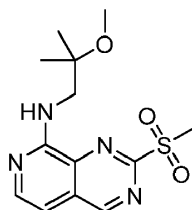


20 A una solución enfriada (0 °C) de N-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 175, 63 mg, 0.215 mmol) en DCM (10 mL) se agregó mCPBA (116 mg, 0.517 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, mientras se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Además se agregó mCPBA (50 mg, 0.223 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% de EtOAc en ciclohexanos para producir el compuesto del título (29 mg, 41%).

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  9.41 (s, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.53 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 1.94 minutos MS m/z 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 173: N-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-(metilsulfonyl)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina



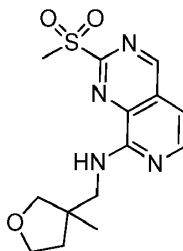
30 Se disolvió N-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (Preparación 176, 220 mg, 0.79 mmol) en diclorometano (10 mL). A la solución agitada se agregó porción a porción ácido 3-clorobenzoperoxoico (75%, 370 mg, 1.58 mmol). Después de 1 hora, se agregó acetato de etilo (50 mL) y la solución orgánica se lavó con bicarbonato

de sodio saturado (20 mL), salmuera (20 mL), se secó y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 20% de hexano en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo (180 mg, 73%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 1.68 minutos MS *m/z* 311 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 174: 2-(metilsulfonil)-*N*-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina

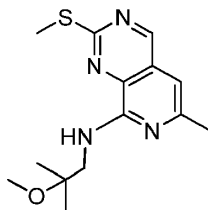


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 172 usando *N*-((3-metiltetrahydrofuran-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina (Preparación 177). El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-3% de MeOH en EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.54 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.90 (td, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.75 minutos MS *m/z* 323 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 175: *N*-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina

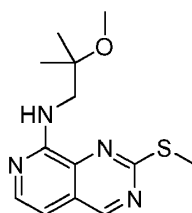


A una solución de 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidina (Preparación 52, 80 mg, 0.354 mmol) en NMP (7 mL) se agregó 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (0.086 mL, 0.709 mmol) y trietilamina (0.249 mL, 1.772 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-50 % de EtOAc en ciclohexano para producir el compuesto del título (63 mg, 61 %).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.03 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.10 minutos MS *m/z* 293 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 176: *N*-(2-Metoxi-2-metilpropil)-2-(metiltio)pirido[3,4-*d*]pirimidin-8-amina

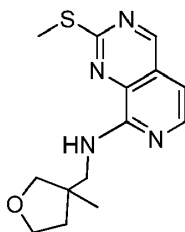


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 175 usando 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina y 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33). El residuo se purificó mediante elución a través de una columna SCX-2 usando 50% metanol en cloroformo seguido por 50% cloroformo en 7N NH<sub>3</sub>/MeOH seguido por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc.

- 5 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.01 minutos MS m/z 279 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 177: N-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

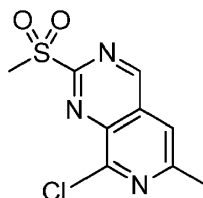


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 175 usando of 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33) y (3-metiltetrahidrofuran-3-il)metanamina a 130°C.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 9.13 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.89 minutos MS m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 178: 8-cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina

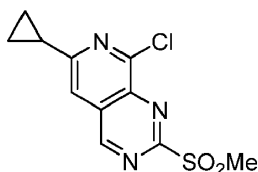


- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 172 usando 8-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 52). El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-100% de EtOAc en ciclohexanos.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 9.91 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.77 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.52 minutos MS m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>

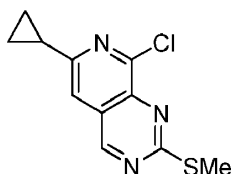
- 25 Preparación 179: 8-Cloro-6-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina



- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 172 usando 8-Cloro-6-ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 180). El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 2:3 EtOAc:DCM.

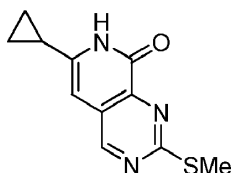
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 8.10 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 1.13-1.22 (m, 4H).

Preparación 180: 8-Cloro-6-ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



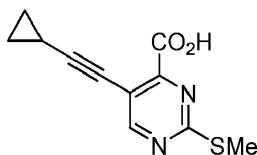
- 5 6-Ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (Preparación 181, 180 mg 0.77 mmol) se agitó con oxiclورو de fósforo (6 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 2 horas antes de concentrar in vacuo. Se agregó acetato de etilo (20 mL) al residuo y la solución se enfrió en hielo. Se añadió un poco de hielo y luego solución de bicarbonato de sodio (10 mL). La mezcla se agitó exhaustivamente y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio (10 mL), salmuera (5mL), se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó usando TLC preparativa eluyendo con 1:3 acetato de etilo:ciclohexano para producir el compuesto del título (171 mg 88%).
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

Preparación 181: 6-Ciclopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona



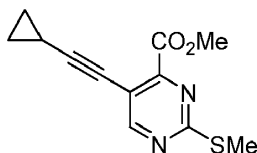
- 15 Se disolvió ácido 5-(Ciclopropopiletinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (Preparación 182, 215mg 0.92mmol) en deuteriocloroformo (4.3mL) y se agregó ácido canfor-10-sulfónico (22mg 0.092mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La solución se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en amoníaco 7 M en metanol (4.5 mL). La reacción se calentó hasta 80°C bajo irradiación de microondas durante 7.5 horas. La reacción se enfrió y se concentró in vacuo. El residuo fue absorbido en cloroformo (20 mL) y la solución se lavó con solución al 10% de carbonato de sodio (5 mL) y con agua (5 mL). La solución se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc para producir el compuesto del título (95mg, 44%).
- 20 <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 0.96-1.05 (m, 4H).

Preparación 182: ácido 5-(Ciclopropopiletinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico



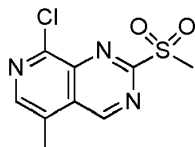
- 25 Se disolvió 5-(ciclopropopiletinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Preparación 183, 520 mg 2.1 mmol) en metanol (8 mL) y se agregó hidróxido de sodio 2M (1.6 mL, 3.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se enfrió en hielo y se agregó ácido clorhídrico 2M (1.6 mL). El sólido depositado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (387mg, 78%).
- <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.55-1.61 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 4H).

- 30 Preparación 183: 5-(ciclopropopiletinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo



Se disolvió 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (639 mg, 2.43 mmol) en DMF (6 mL) y se agregó trietilamina (1.37 mL). A la solución se agregó etilciclopropano (287  $\mu$ L, 3.40 mmol), seguido por yoduro de cobre (I) (22.4 mg 0.115 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (85.4 mg 0.115 mmol). La reacción se colocó bajo nitrógeno y se calentó a 80°C durante 3.25 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y la solución se lavó con agua (25 mL). La capa orgánica se lavó de nuevo con agua (2 x 25 mL), salmuera, se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5-10% acetato de etilo en ciclohexanos para producir el compuesto del título (520 mg, 86%). Tomado directamente a la siguiente etapa.

Preparación 184: 8-cloro-5-metil-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina

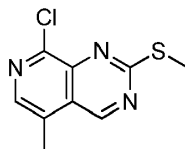


Una suspensión de 8-cloro-5-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 185, 53 mg, 0.235 mmol) en DCM (2.5 mL) se trató con mCPBA (77% p/p, 150 mg, 0.668 mmol) a 0°C y luego se le permitió alcanzar la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 60% de EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título (44 mg, 72%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.19 (s, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.60 minutos MS m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 185: 8-cloro-5-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

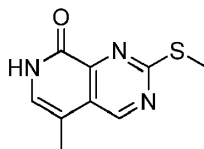


Una solución de 5-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (Preparación 186, 48 mg, 0.232 mmol) en POCl<sub>3</sub> (1.5 mL) se calentó hasta 70°C durante 2 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y adsorbieron sobre sílica. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 15% de EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título (27 mg, 52%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.70 minutos MS m/z 226 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 186: 5-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona



Una solución de *N*-alil-5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxamida (Preparación 187, 24 mg, 0.083 mmol), diisopropil etil amina (60  $\mu$ L, 0.344 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf·DCM (7 mg, 8.57  $\mu$ mol) se disolvió en DMA (0.8 mL) y se calentó hasta 120°C durante 18 horas. Se agregaron lotes adicionales de base (60  $\mu$ L) y catalizador (7 mg) y la mezcla se agitó a 150°C durante 8 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se detuvo con salmuera. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (8 mg, 47%).

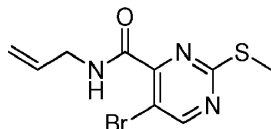


$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.68 (br. s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 5.7, 1.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.74 minutos MS m/z 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 187: *N*-alil-5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxamida

5



10

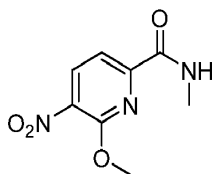
Una solución de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (Preparación 30, 1.00 g, 3.80 mmol) se disolvió en metanol (16 mL), se trató con alilamina (3.00 mL, 40.0 mmol) y se calentó hasta 90°C durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo purificado por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0 a 5% de EtOAc en ciclohexanos para dar el compuesto del título (981 mg, 90%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 7.73 (br. s, 1H), 5.94 (ddt,  $J$  = 17.2, 10.2, 5.6 Hz, 1H), 5.31 (dq,  $J$  = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.23 (dq,  $J$  = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 4.09 (tt,  $J$  = 5.9, 1.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.18 minutos MS m/z 289  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 188: 6-Metoxi-*N*-metil-5-nitropicolinamida

15



20

Se agregó HATU (0.606 g, 1.594 mmol) a una solución de ácido 6-metoxi-5-nitropicolínico (Preparación 190, 0.243 g, 1.226 mmol), DIPEA (0.320 mL, 1.840 mmol) y solución de metilamina 2M en THF (1.2 mL, 2.453 mmol) en THF (3.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó metilamina adicional (0.6 mL) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua y se concentró *in vacuo*. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con DCM/EtOAc 99/1 a 90/10 para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (182mg, 70%).

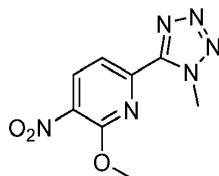
25

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.09 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.06 minutos MS m/z 212  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 189: 2-Metoxi-6-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-3-nitropiridina

30



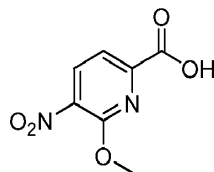
35

Se agregó gota a gota anhídrido triflico (0.29 mL, 1.724 mmol) a una solución de 6-metoxi-*N*-metil-5-nitropicolinamida (Preparación 188, 0.182 g, 0.862 mmol) y azida de sodio (0.224 g, 3.45 mmol) en MeCN (4.3 mL) a -10°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso y luego con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70/30 a 50/50 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (99mg, 49%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.15 minutos MS m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 190: ácido 6-Metoxi-5-nitropicolínico

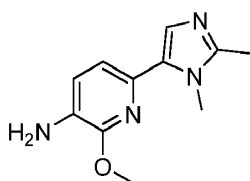


- 5 Se agregó Chromium trioxide (519 mg, 5.19 mmol) a una solución de 2-metoxi-6-metil-3-nitropiridina (300 mg, 1.731 mmol) en ácido sulfúrico (1.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se vertió sobre hielo/agua (15 mL). El sólido se recolectó y se lavó con agua fría. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron in vacuo. Los sólidos obtenidos se combinaron y purificaron mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 1% de ácido fórmico en DCM/EtOAc, 90/10 a 70/30 para producir el producto del título como un sólido blanco (254mg, 74%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>): δ 8.56 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.96 minutos MS m/z 199 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 191: 6-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-amina

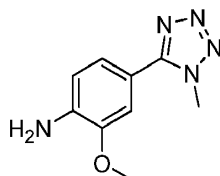


- 15 Se agregó acetato de paladio (5.5 mg, 0.025 mmol) a una solución de 6-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (25 mg, 0.123 mmol), 1,2-dimetil-1*H*-imidazol (35.5 mg, 0.369 mmol), ácido pívico (3.8 mg, 0.037 mmol), sal de tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (18.1 mg, 0.049 mmol) y carbonato de potasio (25.5 mg, 0.185 mmol) en DMA (410 μL). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se detuvo con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron in vacuo. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con 1 a 5% de MeOH/aq. NH<sub>3</sub> (10/1) en DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 35%).

- 20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.09 minutos MS m/z 219 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 192: 2-Metoxi-4-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)anilina

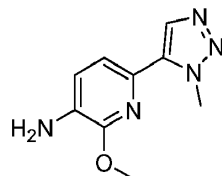


- 30 Se agregó 10% de Pd sobre carbono (7 mg, 0.268 mmol) a una solución de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1*H*-tetrazol (Preparación 195, 63 mg, 0.268 mmol) en EtOAc (1.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se agregó EtOH (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para producir el producto del título como un sólido blanco (52mg, 95%).

- 35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.25-7.26 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 1.54 minutos MS m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 193: 2-Metoxi-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina

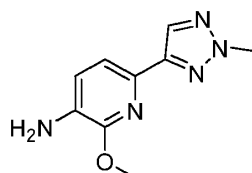


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 192 usando 2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3-nitropiridina (Preparación 197) a 35°C durante 18 horas. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 1-10% de EtOAc en DCM.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.05 (s, 5H).

LCMS (ESI) Rt = 1.98 minutos MS m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>

- 10 Preparación 194: 2-Metoxi-6-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-amina

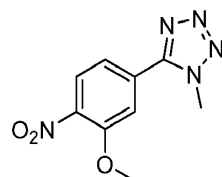


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 192 usando 2-metoxi-6-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-nitropiridina (Preparación 198) durante 36 horas.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (br s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.11 minutos MS m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 195: 5-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-1-metil-1*H*-tetrazol

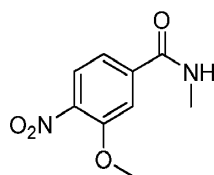


- 20 Se agregó gota a gota anhídrido triflico (0.27 mL, 1.580 mmol) a una solución de 3-metoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida (Preparación 196, 0.166 g, 0.790 mmol) y azida de sodio (0.205 g, 3.16 mmol) en MeCN (4.0 mL) a -10°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70/30 a 50/50 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (129mg, 69%).

- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 1.7Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.08 (s, 3H).

- 30 LCMS (ESI) Rt = 1.98 minutos MS m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 196: 3-Metoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida

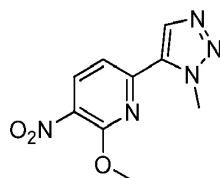


Se agregó HATU (0.501 g, 1.319 mmol) a una solución de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (0.2 g, 1.014 mmol), DIPEA (0.265 mL, 1.522 mmol) y solución de metilamina 2M en THF (1.0 mL, 2.029 mmol) en THF (2.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con DCM/EtOAc 80/20 a 60/40 seguido por una segunda cromatografía eluyendo con ciclohexano/EtOAc 50/50 a 40/60 para producir el compuesto del título como un sólido blanco (166mg, 78%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 1.6Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.07 (d,  $J$  = 4.9Hz, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.04 minutos MS m/z 211  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 197: 2-Metoxi-6-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3-nitropiridina

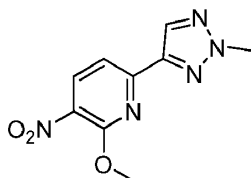


Se disolvió 1-Metil-1*H*-1,2,3-triazol (0.044 g, 0.530 mmol) en THF (5.3 mL) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se agregó gota a gota solución de *n*-Butil-litio en hexanos (0.25 mL, 0.636 mmol) y la solución se agitó durante 5 minutos adicionales antes de agregar cloruro de zinc (3.18 mL, 1.591 mmol). Después de 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se diluyó con DMF (2.1 mL), se agregaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.031 g, 0.027 mmol) y una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (0.1 g, 0.530 mmol) en DMF (0.53 mL). La solución se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  y EtOAc y las fases fueron separadas. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc (99/1 a 50/50) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (51 mg, 41 %).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 4.50 (s, 3H), 4.21 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.26 minutos MS m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 198: 2-Metoxi-6-(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-nitropiridina

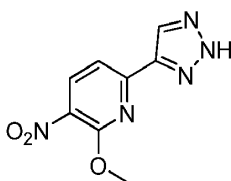


Se agregó yodometano (330  $\mu\text{L}$ , 5.31 mmol) a una solución de 2-metoxi-3-nitro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridina (Preparación 199, 235 mg, 1.063 mmol) y carbonato de potasio (294 mg, 2.125 mmol) en THF (5.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El sólido se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc 80/20 a 40/60 para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (48 mg, 19%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.22 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.97 minutos MS m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 199: 2-Metoxi-3-nitro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridina

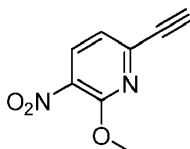


Se agregó Trimetilsililazida (1.2 mL, 9.21 mmol) a una solución de 6-etinil-2-metoxi-3-nitropiridina (Preparación 200, 0.082 g, 0.460 mmol) en tolueno (10.2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 48 horas. La reacción se diluyó con agua y se concentró in vacuo. El residuo se purificó usando cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc 70/30 a 50/50 para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (235mg, 77%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.44-8.46 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.19 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.47 minutos MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 200: 6-Etinil-2-metoxi-3-nitropiridina

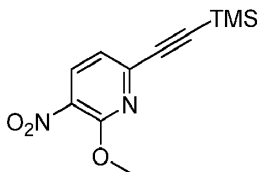


Se agregó carbonato de potasio (0.020 g, 0.148 mmol) a una solución de 2-metoxi-3-nitro-6-((trimetilsilil)etinil)piridina (Preparación 201, 0.37 g, 1.478 mmol) en MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró in vacuo y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón (248 mg, 94%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.37 (s, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 2.56 minutos MS m/z 179 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 201: 2-Metoxi-3-nitro-6-((trimetilsilil)etinil)piridina

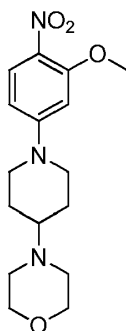


Se agregó dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (0.082 g, 0.118 mmol) a una solución de 6-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina (0.554 g, 2.94 mmol), trimetilsililacetileno (0.623 mL, 4.41 mmol), trietilamina (1.843 mL, 13.22 mmol) y yoduro de cobre (0.022 g, 0.118 mmol) en DMF (10.1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron in vacuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna Biotage en sílica gel eluyendo con ciclohexano/EtOAc (99/1) para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (370mg, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 0.31 (s, 9H).

LCMS (ESI) Rt = 3.25 minutos MS m/z 251 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 202: 4-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)morfolina



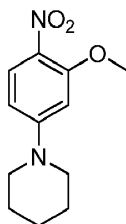
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 78 usando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y 4-(piperidin-4-il)morfolina. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 80-100% DCM en ciclohexanos.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.10 (br d,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 4H), 2.99 (td,  $J$  = 13.0, 2.5 Hz, 2H), 2.62 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 1.58 (dd,  $J$  = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 1.53 (dd,  $J$  = 13.0, 5.0 Hz, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 1.03 minutos MS  $m/z$  322  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 203: 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

10

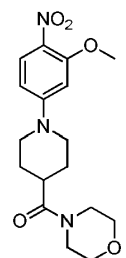


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 78 usando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y piperidina. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-80% DCM en ciclohexanos.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.02 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J$  = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 6H).

LCMS (ESI) Rt = 2.46 minutos MS  $m/z$  237  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 204: (1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona



20

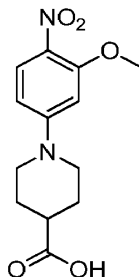
A una solución de ácido 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico (Preparación 205, 150 mg, 0.535 mmol) en DMF (5 mL) se agregó morfolina (0.07 mL, 0.803 mmol), DIPEA (0.19 mL, 1.070 mmol) y HATU (244 mg, 0.642 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y EtOAc (30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-10 % de MeOH en EtOAc para producir el compuesto del título (166 mg, 89%).

25

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7.96 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J$  = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 1.90 minutos MS m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 205: ácido 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico

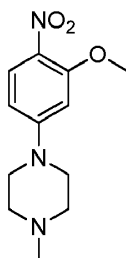


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 78 usando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y ácido piperidina-4-carboxílico.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 7.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.11 (ddd, *J* = 13.5, 12.0, 3.5 Hz, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H).

- 10 LCMS (ESI) Rt = 2.04 minutos MS m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 206: 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina

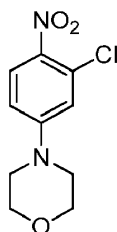


- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para las Preparaciones 78 y 79 usando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y 1-metilpiperazina. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-20 % de MeOH en EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 7.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 4H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.82 minutos MS m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 Preparación 207: 4-(3-cloro-4-nitrofenil)morfolina

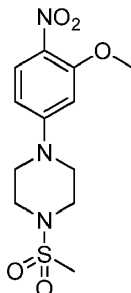


- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 78 usando 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-50% de EtOAc en ciclohexano.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.88-3.87 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 2.31 minutos MS m/z 243 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 208: 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina

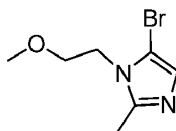


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 78 usando 4-fluoro-2-metoxi-1-nitrobenceno y 1-(metilsulfonyl)piperazina durante 96 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 50-100% DCM en ciclohexanos.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 4H), 2.87 (s, 3H).

- 10 LCMS (ESI) Rt = 1.82 minutos MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 209: 5-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol

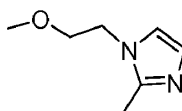


- 15 A una solución de 1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol (Preparación 210, 0.5 g, 3.57 mmol) en THF (6.5 ml) se agregó carbonato de potasio (0.1 g, 0.713 mmol) y NBS (0.6 g, 3.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título (500 mg, 64 %).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) 6.86 (s, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

- 20 LCMS (ESI) Rt = 0.67 mins, MS m/z 219.13 [M+H]<sup>+</sup>;

Preparación 210: 1-(2-metoxietil)-2-metil-1*H*-imidazol



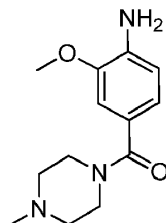
- 25 A una solución de 2-metil-1*H*-imidazol (1.0 g, 12.2 mmol) y 1-cloro-2-metoxietano (1.34 ml, 14.62 mmol) en DMF (15 ml) se agregó hidruro de sodio (0.49 g, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue transferida a un vial de microondas y se calentó hasta 80 °C bajo condiciones de microondas durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2M (30 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se reextrajo con DCM varias veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa (C18, 100 % agua) para producir el compuesto del título (1.13 g, 66%).

- 30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD) 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 0.47 mins, MS m/z 141.26 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 211: (4-Amino-3-metoxifenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



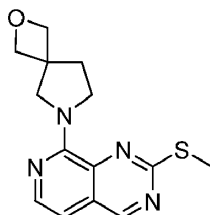


Se agregó HATU (1179 mg, 3.10 mmol) a una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (461 mg, 2.76 mmol), DIPEA (1.24 mL, 7.12 mmol) y 1-metilpiperazina (230 mg, 2.30 mmol) en DMF (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. la reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante elución a través de una columna SCX-2 para producir el compuesto del título como un aceite de color marrón (179 mg, 31%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD): δ 6.94 (dd, J = 1.78, 8.62 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 1.78, 8.00, 8.62 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 0.87, 8.00 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.50 - 2.42 (m, 4H).

LCMS (ESI) Rt = 0.43 minutos MS m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 212: 6-(2-(Metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano

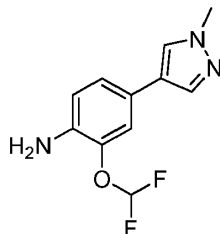


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 175 usando 8-cloro-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (Preparación 33) y sal de hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano. El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-2% de MeOH en EtOAc.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.29 (br s, 2H), 4.1 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 1.32 minutos MS m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 213: 2-(Difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

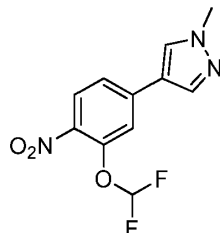


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 4-(3-(difluorometoxi)-4-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (Preparación 214) en EtOH durante 40 minutos. El residuo se purificó mediante elución a través de una columna SCX-2 usando 50% metanol en cloroformo seguido por 50% cloroformo en 7N NH<sub>3</sub>/MeOH.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8, Hz, 1H), 6.5 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (br s, 2H).

LCMS (ESI) Rt = 2.07 minutos MS m/z 240 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 214: 4-(3-(Difluorometoxi)-4-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol

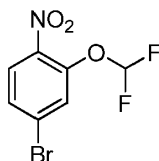


Una suspensión de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-1-nitrobenceno (Preparación 215, 174 mg, 0.65 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (150 mg, 0.72 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (55 mg, 0.068 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M, 0.65 mL, 1.3 mmol) en THF (4 mL) se agitó a 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL) se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 2% metanol en acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo blanco (140mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.67 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

LCMS (ESI) Rt = 2.38 minutos MS m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 215: 2-(Difluorometoxi)-4-bromo-1-nitrobenceno

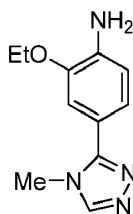


Se disolvieron 5-Bromo-2-nitrofenol (1 g, 4.59 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (991 mg, 6.9 mmol) en DMF seco (3 mL). Se agregó carbonato de potasio (1.27 g, 9.18 mmol) y la reacción se agitó a 120°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con diclorometano al 20% en hexanos para producir el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro (375 mg, 30%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 2 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 72.5 Hz, 1H).

LCMS (ESI) Rt = 2.58 minutos

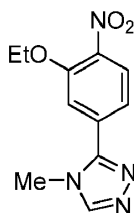
Preparación 216: 2-Etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 158 usando 3-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (Preparación 217) en EtOAc y EtOH (1:8 v:v).

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1.89Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.89, 7.88Hz, 1H), 6.73 d, J = 7.88Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.06 (q, J = 6.94Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.94Hz, 3H).

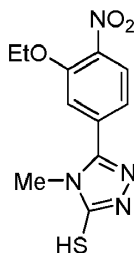
Preparación 217: 3-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



5-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (Preparación 218, 1.16 g 4.14 mmol) se agitó con diclorometano (11.8 mL) y la suspensión se enfrió en hielo. Se agregó gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno al 35% (0.91 mL, 12.2 mmol) en ácido acético (6 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se agregó diclorometano (50 mL) seguido por hidróxido de sodio acuoso 2M (48 mL) a pH = 7. Las capas se separaron, la acuosa se extrajo con más diclorometano, las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 5-10% EtOH en DCM para producir el compuesto del título (607 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.58 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.58, 8.51 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.94 Hz, 3H).

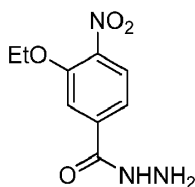
Preparación 218: 5-(3-Etoxi-4-nitrofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol



Se agitó 3-Etoxi-4-nitrobenzohidrazida (Preparación 219, 1287 mg 5.72 mmol) en THF (26 mL) y se agregó una solución de isotiocianato de metilo (422 mg 5.78 mmol) en THF (5 mL). Se agregó trietilamina (102 uL, 0.71 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 22 horas. El solvente fue evaporado y reemplazado con solución de hidróxido de sodio 1 M (85 mL) y la reacción se agitó a 45°C durante 2.5 horas. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con éter (2 x 45 mL). La acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para producir el compuesto del título (1.16 g, 72%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.11 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.58 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.89, 8.51 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.94 Hz, 3H).

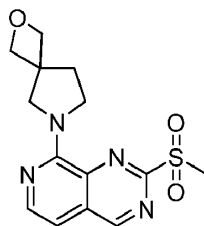
Preparación 219: 3-Etoxi-4-nitrobenzohidrazida



Se agitó ácido 3-Etoxi-4-nitrobenzoico (PCT Int Appl. 2008003958, 1.06 g 5.02 mmol) con THF seco (10 mL) y trietilamina (0.86 mL, 6.1 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se agregó gota a gota cloroformiato de etilo (0.56 mL, 5.85 mmol) y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 15 minutos. Se agregó en una porción hidrato de hidrazina (1.27 mL, 26 mmol) y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 5 minutos y luego a 20°C durante 1 hora. La reacción se concentró *in vacuo*, se sometió a partición entre EtOAc (100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título (1.07 g, 95%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.05 (br s, 1H, NH), 7.92 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.58, 8.51 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.27 (q, J = 6.94 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.94 Hz, 3H).

Preparación 220: 6-(2-(Metilsulfonyl)piridino[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro [3.4]octano



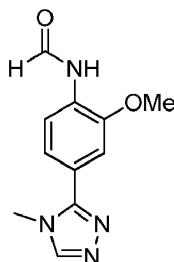
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para la Preparación 172 usando 6-(2-(Metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (Preparación 212). El residuo se purificó usando cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 0-5% de MeOH en EtOAc.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.69 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.25 (br s, 4H), 3.4 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)

LCMS (ESI)  $R_t = 1.25$  minutos MS  $m/z$  321  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 221: *N*-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)formamida

10

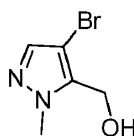


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos descritos para las Preparaciones 150, 216, 217, 218 y 219 usando ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico.

15  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.89 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

LCMS (ESI)  $R_t = 1.27$  minutos MS  $m/z$  233  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 222: (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol



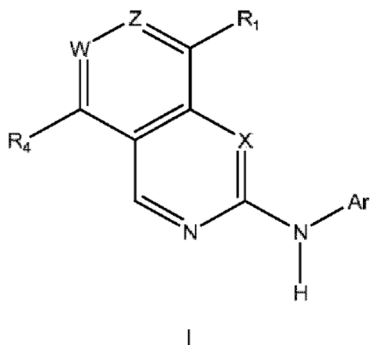
20 A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (677 mg, 3.58 mmol) en MeOH (8 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , se agregó  $\text{NaBH}_4$  (136 mg, 0.86 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y se diluyó con agua. La solución se extrajo con EtOAc, la capa orgánica recolectada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo* para producir el compuesto del título como un sólido blanco (614 mg, 90%).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 1H).

25 LCMS (ESI)  $R_t = 1.29$  minutos MS  $m/z$  191  $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I que se muestra a continuación, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde:

W es N o C-R<sub>3</sub>;

X es CH o N;

Z es N o C-H;

10 R<sub>1</sub> se selecciona de cloro, (1-6C)alquilo, (1-8C)heteroalquilo, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicliil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, OR<sub>9</sub>, C(O)R<sub>9</sub>, C(O)OR<sub>9</sub>, OC(O)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)OR<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)OR<sub>9</sub>, C(O)N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)C(O)R<sub>9</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>9</sub> (donde p es 0 o 1), SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, N(R<sub>10</sub>)SOR<sub>9</sub> o SON(R<sub>10</sub>)R<sub>9</sub>;

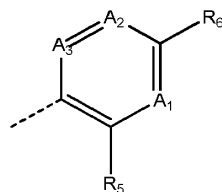
15 y en donde R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, S(O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub> (donde q es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, arilo, aril(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicliil(1-2C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, o (3-8C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

20 y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o (3-8C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en R<sub>1</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, OR<sub>a</sub>, C(O)R<sub>a</sub>, C(O)OR<sub>a</sub>, OC(O)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)OR<sub>a</sub>, C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, N(R<sub>b</sub>)C(O)R<sub>a</sub>, S(O)<sub>p</sub>R<sub>a</sub> (donde p es 0, 1 o 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>b</sub>)R<sub>a</sub>, o N(R<sub>b</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, CF<sub>3</sub>, CN y (1-4C)alcoxi;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi, fluoro, cloro o CF<sub>3</sub>;

Ar tiene la fórmula:



25

en donde:

(i) todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH;

(ii) uno de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> es N y los otros son CH; o

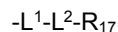
(iii) dos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son N y el otro es CH;

30 R<sub>5</sub> se selecciona de hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)fluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, halo, (1-3C)alcanoilo, C(O)NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> o S(O)<sub>2</sub>NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, y en donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-3C)alquilo,

y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente  $R_5$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por hidroxilo o metoxi;

$R_6$  se selecciona de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, ureido, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenoilo, (2-6C)alquinoilo,

- 5 o  $R_6$  es un grupo de la fórmula:



en donde

$L^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que  $n$  es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y  $R_{18}$  y  $R_{19}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 10  $L^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>21</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde  $R_{20}$  y  $R_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$R_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-4C)alquilo,

- 15 y en donde  $R_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde  $R_{22}$  y  $R_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo;

- 20 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde  $R_e$  y  $R_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquil);

o  $R_{17}$  es un grupo que tiene la fórmula:

- 25  $-L^3-L^4-R_{24}$

$L^3$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que  $n$  es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y  $R_{25}$  y  $R_{26}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 30  $L^4$  está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde  $R_{27}$  y  $R_{28}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$R_{24}$  es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-4C)alquilo;

- 35  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (3-9C)cicloalquilo, (3-9C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, arilo, aril-(1-2C)alquilo, heterociclilo, heterocicilil-(1-2C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-2C)alquilo, y en donde  $R_8$  y  $R_9$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

$R_7$  y  $R_{10}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, y en donde  $R_7$  y  $R_{10}$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi;

- 40 en donde el término "heterociclilo" y "heterocíclico" significan un sistema de anillo heterocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado monocíclico, fusionado, puenteado o espirobicíclico; y

en donde el término "heteroarilo" significa un anillo aromático mono-, bi- o policíclico que incorpora uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos parcialmente aromáticos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre

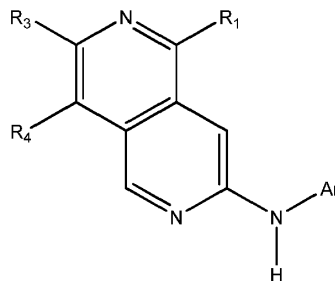
- 45 sujeto a la condición de que:

X es solo N cuando Z es N; y

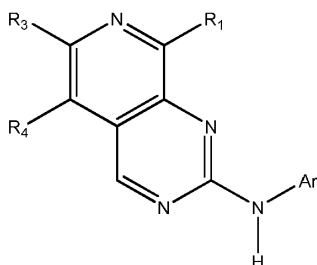
W es solo N cuando X y Z son ambos N;

para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

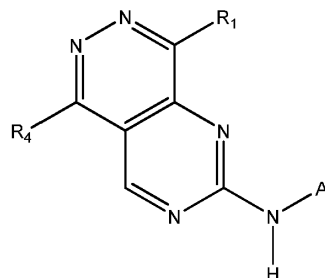
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto tiene la fórmula estructural Ib, Ic o Id



Ib



Ic



Id

3. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ , o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ;

y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,

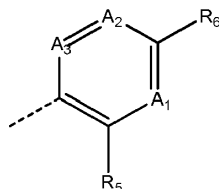
y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, heterociclilo, o (3-6C)cicloalquilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $N(R_b)OR_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

4. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, fenil(1-2C)alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril(1-2C)alquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterocicilil(1-2C)alquilo de 3 o 9 miembros, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo,  $NR_7R_8$ ,  $OR_9$ ,  $C(O)R_9$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OC(O)R_9$ ,  $N(R_{10})OR_9$ ,  $N(R_{10})C(O)OR_9$ ,  $C(O)N(R_{10})R_9$ ,  $N(R_{10})C(O)R_9$ ,  $S(O)_pR_9$  (donde  $p$  es 0 o 1),  $SO_2N(R_{10})R_9$ , o  $N(R_{10})SO_2R_9$ ; y en donde  $R_1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi,  $S(O)_qCH_3$  (donde  $q$  es 0, 1 o 2), metilamino o dimetilamino, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

y en donde cualquier unidad estructural (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, heteroarilo, o heterociclilo presente dentro de un grupo sustituyente en  $R_1$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo,  $NR_aR_b$ ,  $OR_a$ ,  $C(O)R_a$ ,  $C(O)OR_a$ ,  $OC(O)R_a$ ,  $C(O)N(R_b)R_a$ ,  $N(R_b)C(O)R_a$ ,  $S(O)_pR_a$  (donde  $p$  es 0, 1 o 2),  $SO_2N(R_b)R_a$ , o  $N(R_b)SO_2R_a$ , en donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno seleccionados independientemente de H o (1-4C)alquilo;

5. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_3$  es hidrógeno, (1-2C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo; o en donde  $R_4$  es hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, fluoro, cloro o  $CF_3$ .

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar tiene la fórmula:



en donde:

(i) todos de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son CH; o

(ii) uno de  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  es N y los otros son CH;

10  $R_5$  es hidrógeno, ciano, (1-3C)alquilo, (1-3C)perfluoroalquilo, (1-3C)alcoxi, (1-3C)fluoroalcoxi, y halo, y en donde cualesquier unidades estructurales alquilo o alcoxi presentes dentro de un grupo sustituyente  $R_5$  están opcionalmente sustituidos adicionalmente por hidroxilo o metoxilo; y

$R_6$  es halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamilo, sulfamilo,

o  $R_6$  es un grupo de la fórmula:

15  $-L^1-L^2-R^{17}$

en donde

$L^1$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y  $R_{18}$  y  $R_{19}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo;

20  $L^2$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R_{20})$ , C(O), C(O)O, OC(O),  $CH(OR_{20})$ , C(O) $N(R_{20})$ ,  $N(R_{20})C(O)$ ,  $N(R_{20})C(O)N(R_{21})$ ,  $S(O)_2N(R_{20})$ , o  $N(R_{20})SO_2$ , en donde  $R_{20}$  y  $R_{21}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$R_{17}$  es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

25 y en donde  $R_{17}$  está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, nitro, hidroxilo,  $NR_{22}R_{23}$ , (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-3C)alquilo, (1-5C)alcanoilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros,  $CONR_{22}R_{23}$ , y  $SO_2NR_{22}R_{23}$ ; en donde  $R_{22}$  y  $R_{23}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o  $R_{22}$  y  $R_{23}$  se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

30 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi,  $SO_2(1-2C)$ alquilo o  $NR_eR_f$  (donde  $R_e$  y  $R_f$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-3C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquil);

o  $R_{17}$  es un grupo que tiene la fórmula:

35  $-L^3-L^4-R_{24}$

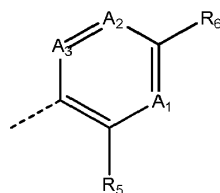
$L^3$  está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y  $R_{25}$  y  $R_{26}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

40  $L^4$  está ausente o se selecciona de O, S, SO,  $SO_2$ ,  $N(R_{27})$ , C(O), C(O)O, OC(O),  $CH(OR_{27})$ , C(O) $N(R_{27})$ ,  $N(R_{27})C(O)$ ,  $N(R_{27})C(O)N(R_{28})$ ,  $S(O)_2N(R_{27})$ , o  $N(R_{28})SO_2$ , en donde  $R_{27}$  y  $R_{28}$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

$R_{24}$  es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterociclil-(1-4C)alquilo.

7. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde Ar tiene la fórmula:





en donde:

(i) todos de A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son CH; o

(ii) A<sub>3</sub> es CH y uno de A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> es N y el otro es CH;

5 y R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno como se define en la reivindicación 1.

8. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>5</sub> es (1-2C)alquilo, CF<sub>3</sub>, (1-2C)alcoxi, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H o Cl.

9. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>6</sub> es un grupo de la fórmula:

10  $-L^1-L^2-R_{17}$

en donde

L<sup>1</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{18}R_{19}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1 o 2, y R<sub>18</sub> y R<sub>19</sub> son ambos hidrógeno;

15 L<sup>2</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>20</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>20</sub>), C(O)N(R<sub>20</sub>), N(R<sub>20</sub>)C(O), N(R<sub>20</sub>)C(O)N(R<sub>21</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>), o N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>17</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 8 miembros,

20 y en donde R<sub>17</sub> está opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halo, ciano, hidroxilo, NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilo, (1-5C)alquilsulfonilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, y SO<sub>2</sub>NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; en donde R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo o (3-6C)cicloalquil(1-2C)alquilo; o R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> se pueden enlazar de tal manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico de 4-6 miembros;

25 y en donde cuando dicho grupo sustituyente comprende una unidad estructural alquilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo entonces dicha unidad estructural está opcionalmente sustituida adicionalmente por hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, SO<sub>2</sub>(1-2C)alquilo o NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> (donde R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquil).

o R<sub>17</sub> es un grupo que tiene la fórmula:

30  $-L^3-L^4-R_{24}$

L<sup>3</sup> está ausente o es un grupo enlazante de la fórmula  $-[CR_{25}R_{26}]_n-$  en la que n es un entero seleccionado de 1, 2, 3 o 4, y R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

35 L<sup>4</sup> está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>27</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), CH(OR<sub>27</sub>), C(O)N(R<sub>27</sub>), N(R<sub>27</sub>)C(O), N(R<sub>27</sub>)C(O)N(R<sub>28</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>27</sub>), o N(R<sub>28</sub>)SO<sub>2</sub>, en donde R<sub>27</sub> y R<sub>28</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R<sub>24</sub> es (1-6C)alquilo, arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-4C)alquilo, heterociclilo, heterociclil-(1-4C)alquilo.

40 10. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-9C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo, fenilo, heterociclilo de 3 o 9 miembros, heterociclil-(1-2C)alquilo de 3 a 9 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroaril-(1-2C)alquilo de 3 o 6 miembros, y en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> están opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi; o en donde R<sub>7</sub> y R<sub>10</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C).

11. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es uno cualquiera de los siguientes:

- 5-(furan-2-il)-N-(4-metoxifenil)isoquinolin-3-amina;  
 N-(4-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
- 5 N-(2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 N-(2,4-dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 3-cloro-N,N-dimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida;  
 3-metoxi-N,N-dimetil-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)benzamida;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- 10 N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 (3-cloro-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(piridin-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 (3-metoxi-4-((8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- 15 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 (3-metoxi-4-((5-(pirimidin-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- 20 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 (4-((5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 N-(2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;  
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina;
- 25 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 (4-((5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- 30 (4-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)benzamida;  
 (4-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 35 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 4-(4-(3-((2-metoxi-4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)fenil)amino)isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

- (3-metoxi-4-((5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona;  
 (3-metoxi-4-((5-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona;  
 N8,N8-dietil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 5 N8-ciclopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (4-((5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)amino)-3-metoxifenil)(3-metoxiazetidina-1-il)metanona;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(piperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-ciclohexil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 10 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6-naftiridin-3-amina;  
 N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 15 N8-ciclopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-isopropoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-(2-metoxietoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-isopentil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 20 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-isobutil-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 25 8-(ciclohexiltio)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-ciclohexil-N2-(2-metoxi-4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 8-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 30 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(3-metoxiazetidina-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N1-(ciclopropilmetil)-N7-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina;  
 N1-ciclohexil-N7-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2,6-naftiridin-1,7-diamina;  
 N8-ciclohexil-N2-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 35 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetraidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-ciclohexil-N2-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N8-(ciclopropilmetil)-N2-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(ciclohexilmetil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 2-(4-(4-((8-(ciclohexilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)etanol;  
 8-(ciclopropilmetoxi)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 5 1-((2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2-metilpropan-2-ol;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-3-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 3-((2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2,2-dimetilpropan-1-ol;  
 N2-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 10 N2-(2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(1-ciclopropiletil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 15 2-(4-(3-metoxi-4-((8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanol;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (R)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (S)-N8-(3,3-dimetilbutan-2-il)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 20 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-ol;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metil-N8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(tert-butil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-metilciclohexil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 25 8-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(2,2-difluoropropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 30 N8-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 1-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclobutanol;  
 35 8-cloro-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(2-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8,N8-dimetilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 5 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 (1-(3-metoxi-4-((8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona;  
 10 N2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)ciclopropanol;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-metilpiperidin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)-2-metilpropan-1-ol;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 15 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(oxetan-2-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-cloro-4-morfolinofenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina  
 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 20 N-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 25 N2-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxifenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-etoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)etanol;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxietil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 30 1-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-2-ol;  
 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-1-ol;  
 N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 1.1-dióxido de 4-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)tiomorfolina;  
 35 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-5-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

- 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)azetidin-3-carbonitrilo;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-((3-fluorooxetan-3-il)metil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 5 N-(4-cloro-2-metoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2,4-diclorofenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 4-((8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibenzonitrilo;  
 N-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N-(2-cloro-4-(pirimidin-5-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 10 N-(2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 6-ciclopropil-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 15 2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propano-1,3-diol;  
 3-metoxi-2-((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)propan-1-ol;  
 (3-(((2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol;  
 (S)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 20 (R)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(4-cloro-2-fluorofenil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 4-((8-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-clorobenzonitrilo;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 25 N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-6-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 30 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;  
 (4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;
- 35 (4-(3-metoxi-4-(((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;  
 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;  
 N2-(2-metoxi-4-(1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 40 N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- N2-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 5 N2-(6-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(pirimidin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 10 N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-8-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 15 N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-etoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- N2-(6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 20 N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- (3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- 3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilbenzamida;
- (3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 25 (1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-il)metanol;
- (1-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-3-il)metanol;
- (4-(2-((2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolin-2-il)metanol;
- N2-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 30 N2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- (3-metoxi-4-((8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona;
- N2-(2-metoxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- 35 N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-((3-metiloxetan-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-N8-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;
- N-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-5-metil-8-(6-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;

N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

N2-(2-(difluorometoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N8-(2-metoxi-2-metilpropil)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina;

- 5 (4-(3-metoxi-4-((8-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-6-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde dicha composición es para administración oral.

13. Una combinación que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antitumoral.

14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente antitumoral se selecciona de agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos e inhibidores de la topoisomerasa.

- 15 15. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el agente antitumoral es un agente antimetabólico.