República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012010085-8 B1

(22) Data do Depósito: 29/10/2010

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: COMPOSTO, QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A01N 43/90; A61K 31/519.

(30) Prioridade Unionista: 29/10/2009 US 61/256,222.

(73) Titular(es): GENOSCO; OSCOTEC INC..

(72) Inventor(es): HONG WOO KIM; JONG SUNG KOH; JAEKYOO LEE; HO-JUHN SONG; YOUNGSAM KIM; HEE KYU LEE; JANG-SIK CHOI; SUN-HEE LIM; SUNHWA CHANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2010054853 de 29/10/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/053861 de 05/05/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/04/2012

(57) Resumo: INIBIDORES DE QUINASES. A presente invenção proporciona um novo grupo de inibidores de proteínas quinases, derivados de pirido[4,3,-d] pirimidin-5-ona, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que são úteis para o tratamento de doença proliferativas celulares e distúrbios tais como câncer, doenças autoimunes, infecção, doença cardiovascular e doença e distúrbios neurodegenerativos. A presente inveção proporciona métodos para sintetizar e administrar os compostos inibidores de proteínas quinases. A presente invenção também proporciona formulações farmacêuticas compreendendo no mínimo um dos compostos inibidores de proteínas quinases junto com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável respectivo. A invenção também proporciona intermediários úteis produzidos durante as sínteses dos derivados de pirido [4-3,-d]pirimidin-5-ona.

COMPOSTO, QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

PEDIDO RELACIONADO

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório de Patente dos Estados Unidos No. 61/256.222, arquivado em 29 de outubro de 2009. Todos os ensinamentos do pedido acima são incorporados aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Proteínas quinases incluem um grande conjunto de fosforila transferases estruturalmente relacionadas as quais catalisam a transferência do fosfato terminal do ATP para o grupo hidroxila de resíduos tirosina, serina e/ou treonina de proteínas. Proteínas quinases são classificadas em famílias pelos substratos que fosforilam, por exemplo, proteína tirosina quinases (PTK) e proteína serina/treonina quinases.

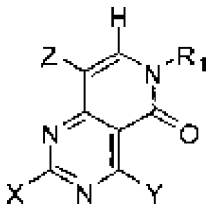
[0003] Fosforilação através de proteína quinase(s) resulta em uma alteração funcional da proteína alvo (substrato) por modificação da atividade enzimática, localização celular ou associação com outras proteínas. Proteínas quinases desempenham função vital, não somente no controle do crescimento e diferenciação celulares, mas também na regulação de uma ampla variedade de caminhos de transdução de sinalização celular nos quais proteínas quinases regulam de modo eficaz a produção de fatores de crescimento e várias citocinas tais como fator de necrose tumoral (TNF)-a, Exemplos de proteína tirosina quinases incluem SYK, PYK2, FAK, ALK, AXL, CSF1R, FLT3, JAK2 (domínio catalítico JH1), JAK3 (domínio catalítico JH1), KIT, KIT (D816V), KIT (V559D, T670I), PDGFRB, RET, TYK2 e ZAP70. Exem-

plos de proteína serina/treonina quinases incluem PIM1, AURKA, AURKB, BMPR2, JNK1, JNK2, JNK3, LKB1, LRRK2, LRRK2(G2019S), MLK1, PAK4, PLK4, RSK2 (Kin.Dom.l-N-terminal), SNARK, SRPK3 e TAK1.

[0004] A desregulação destas proteínas quinases tem sido implicada em numerosas doenças e distúrbios tais como distúrbios do sistema nervoso central (por exemplo, doença de Alzheimer), distúrbios inflamatórios e autoimunes (por exemplo, asma, artrite reumatoide, doença de Crohn, e síndrome intestinal inflamatória, e psoríase), doenças dos ossos (por exemplo, osteoporose), distúrbios metabólicos (por exemplo, diabetes), distúrbios proliferativos dos vasos sanguíneos, doenças oculares, doença cardiovascular, câncer, restenose, sensação de dor, rejeição de transplante e doenças infecciosas. Embora a importância clínica e biológica de proteínas quinases tenha sido reconhecida no campo, existe uma necessidade contínua de compostos os quais inibem proteínas quinases para proporcionar uma terapia clínica eficaz e segura para as doenças associadas com ou mediadas por proteínas quinases. Também existe a necessidade de métodos para administrar os referidos compostos, formulações farmacêuticas e medicamentos a pacientes ou sujeitos que necessitem dos mesmos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] A presente invenção proporciona compostos tendo Fórmula (I), e sais farmacêuticos aceitáveis, derivados N-óxido, derivados profármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos.



Fórmula (I)

[0006] R1, X, Y, e Z são descritos em detalhes abaixo.

[0007] Os compostos de Fórmula (I) são úteis para inibir uma ou mais proteínas quinases e para tratar doenças e distúrbios que são mediados pelas proteínas quinases, tais como câncer, doenças autoimunes, infecção, doença cardiovascular, e doenças neurodegenerativas.

[0008] Em um aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, as referidas composições farmacêuticas são formuladas para administração intravenosa, administração subcutânea, inalação, administração oral, administração retal, administração parenteral, administração intravitreal, administração intramuscular, administração intranasal, administração dérmica, administração tópica, administração ótica, administração oftálmica, administração bucal, administração traqueal, administração bronquial, ou administração sublingual. Em outras modalidades, as referidas composições farmacêuticas são formuladas como comprimidos, algumas pílulas, cápsulas, um líquido, um inalante, uma solução de spray nasal, um supositório, uma solução, um gel, uma emulsão, uma pomada, gotas oculares ou gotas para os ouvidos.

[0009] Em um aspecto, a presente invenção proporciona métodos para inibição de sinalização de SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1 ,

FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 ou TYK2 in vivo ou in vitro, compreendendo administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de o composto da Reivindicação 1.

[0010] Em um aspecto, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença ou condição proliferativa celular, tal como câncer, compreendendo administrar a um sujeito que necessite de semelhante tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas ou medicamentos do mesmo, em que a doença ou condição proliferativa celular incluem, por exemplo, linfoma, osteossarcoma, melanoma, câncer de mama, câncer renal, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer da tiroide, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer neuronal, câncer pulmonar, câncer uterino ou câncer gastrointestinal. Em um aspecto, a presente invenção proporciona métodos para inibir o crescimento de células cancerosas com o composto da Reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0011] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um medicamento para tratar uma doença, distúrbio ou condição mediada por SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSFIR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3 , TAK1, ou TYK2 em um paciente compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I).

[0012] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o

uso do composto de Fórmula (I) na fabricação de um medicamento para tratar uma doença, distúrbio ou condição mediada por SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSFIR, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1, ou TYK2.

[0013] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos para inibir uma proteína quinase, compreendendo administrar a um sujeito que necessite do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou composição farmacêutica do mesmo. A proteína quinase inclui, mas não está limitada a, SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSFIR, JNKl , JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1 , MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1, ou TYK2 quinase.

[0014] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos para inibir uma proteína quinase, compreendendo contactar com uma célula com o composto de Fórmula (I). Em determinada modalidade, o composto de Fórmula (I) inibe de modo eficaz a atividade de uma ou mais quinases selecionadas entre SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1, FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1, e TYK2.

[0015] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença ou condição mediada por proteína quinase compreendendo administrar a um sujeito que necessite de semelhante tratamento uma quantidade terapeuticamente efi-

caz do composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, uma composição farmacêutica ou um medicamento do mesmo. A proteína quinase inclui, mas não está limitada a, SYK, PYK2, FAK, ZAP70, PIM1 , FLT3, RET, JAK2, JAK3, LRRK2, LRRK2(G2019S), ALK, AURKA, AXL, BMPR2, CSF1R, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), LKB1, MLK1, PAK4, PDGFRB, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1, e TYK2.

[0016] Em algumas modalidades, doenças ou condições mediadas por proteínas quinases são doenças ou condições inflamatórias, doenças respiratórias ou doenças ou condições autoimunes, tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite, dermatite, rinite alérgica, psoríase, escleroderma, urticaria, artrite reumatoide, esclerose múltipla, câncer, câncer de mama, doenças associadas com HIV ou lúpus.

[0017] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos para tratar uma doença ou condição neurológica / neurodegenerativa por administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável. Em determinada modalidade, a referida doença ou condição neurológica / neurodegenerativa inclui, por exemplo, doença de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerose múltipla, neuropatias, doença de Parkinson, *blunt* ou trauma cirúrgico (inclusive disfunção cognitiva pós-cirúrgica e lesão da medula espinhal ou do tronco cerebral), bem como os aspectos neurológicos de distúrbios tais como doença do disco degenerativa e ciática.

[0018] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona mé-

todos para tratar uma doença cardiovascular por administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável. Uma doença cardiovascular semelhante afeta o coração ou os vasos sanguíneos e inclui, por exemplo, aterosclerose, arritmia, angina, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, derrame, arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, um órgão, ou um tecido, lesão por reperfusão depois de isquemia de um órgão ou um tecido, choque endotóxico, cirúrgico, ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, falência cardíaca, pressão sanguinea anormal, vasoconstrição, anormalidade vascular, ou inflamação.

[0019] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona métodos de tratar uma doença ou condição mediada por quinase por administração a um sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável em combinação com um segundo agente terapêutico.

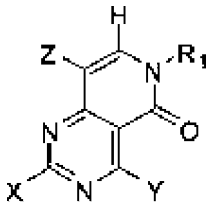
[0020] Nos métodos acima para usar o composto da invenção, o composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável é administrado a um sistema compreendendo células ou tecidos. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula (I), um sal farmaceuticamente aceitável, uma composição farmacêutica ou um medicamento do mesmo é administrado a um sujeito humano ou animal.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0021] A presente invenção proporciona um grupo de derivados de pirido[4,3,-*d*]pirimidin-5-ona e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo que são úteis para inibir uma ou mais proteínas quinases e para tratar doenças e distúrbios que são me-

diados pelas proteínas quinases, por exemplo, doença proliferativa celular, doenças autoimunes, infecção, doença cardiovascular, e doenças neurodegenerativas. A presente invenção também proporciona métodos de sintetizar e administrar os derivados de pirido[4,3,-t]pirimidin-5-ona. A presente invenção proporciona formulações farmacêuticas compreendendo no mínimo um dos compostos junto com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável respectivo. A invenção também proporciona intermediários úteis produzidos durante as sínteses dos compostos derivados de pirido[4,3,-*d*]pirimidin-5-ona.

[0022] É revelada aqui, neste pedido de patente, uma nova classe de compostos tendo Fórmula (I), e sais farmacêuticos aceitáveis, derivados de N-óxidos, derivados de profármacos, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros dos mesmos para inibir proteínas quinases.



Fórmula (I)

[0023] Quando R^1 é H e X é NR^2R^3 ou NR^4R^5, então

[0024] Y é NHR^6 e

[0025] Z é selecionado entre H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano; em que:

[0026] R^2 e R^3, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam:

[0027] i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente satu-

rado de 3 a 8 membros não tendo nenhum heteroátomo diferente do átomo de nitrogênio ao qual R^2 e R^3 são ligados, em que o referido grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 2 R7 e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com 0 a 4 R^8, em que R^7 é hidróxi, heterocicloalquila, ou NR^9R^9 e R^8 é hidróxi(C_1-C_6)alquila, arila, $COOR^9$, $(CH_2)_nNR^9R^9$, ou $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, em que cada n é de modo independente 1, 2, ou 3 e a arila é opcionalmente substituída com halo; ou

[0028] ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona;

[0029] cada R^9 é selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_3-C_6 cicloalquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquinila, alquilciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquila, heterociclo-alquila, arila, arilalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25} ;

[0030] R^{10} é $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, ou $S(O)_nR^9$, no qual n é 1 ou 2;

[0031] R^4 é selecionado entre H, C_1-C_6 alquila, ou hidróxi(C_1-C_6)alquila;

[0032] R^5 é aril(C_1-C_3)alquila, em que o grupo arila é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 3 R^{11}, em que R^{11} é selecionado de modo independente entre OR^9, NR^9R^9, NR^9COR^9, ou $NR^9S(O)_nR^9$, em que n é 1 ou 2;

[0033] R^6 é selecionado entre C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, ou heteroarila, no qual a heterocicloalquila, arila, ou heteroarila de R^6 é opcionalmente substituído com uma arila selecionado entre o grupo consistindo em:

[0034] i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros;

[0035] ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona;

[0036] iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona; e

[0037] iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carbonila, carboxamida, ou sulfoxamida; ou

[0038] a heterocicloalquila, arila, ou heteroarila de R^6 também pode ser opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com R^{12}, em que cada R^{12} é selecionado de modo independente entre C_1-C_6 alquila, CF_3, OCF_3, $S(O)_n(C_1$-$C_4)$alquila, halo(C_1-C_4)alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, arila (C_1-C_6)alquila, heteroarila, halo, haloalquila, SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $CONR^{15}R^{16}$, $S(O)nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2 e a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroari-

la é opcionalmente substituída com R^{25}, em que a arila e heteroarila de R^{12} é selecionado de modo independente entre:

[0039] i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros;

[0040] ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona;

[0041] iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos de modo independente nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona; ou

[0042] iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carbonila, carboxamida, ou sulfoxamida;

[0043] cada R^{13} é selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, haloalquila ou heteroarila, em que a alquila, alquenila, alquinila, alquila ciano, alquilsulfona, alquilsulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

[0044] R^{14} é $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $SO_2NR^{13}R^{13}$, ou $S(O)_nR^{13}$, em que n é 1 ou 2;

[0045] R^{15} e R^{16}, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam:

[0046] i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é opcionalmente substi-

tuído com R^{25};

[0047] ii) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros é opcionalmente substituído com R^{25};

[0048] iii) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona ou sulfóxido, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; ou

[0049] iv) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, sulfóxido, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; e

[0050] cada R^{25} é selecionado de modo independente entre hidróxi, hidróxi(C_1-C_6) alquila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, aril(C_1-C_6)alquila, arila, halo, haloalquila, oxo, oxima, CF_3, SR^{13}, OCF_3, OR^{13}, $OC(O)CH_2R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, $,(CH_2)_nNR^{13}R^{13}$, $COOR^{13}$, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)CF_3$, $CONR^{15}R_{16}$, $CONH_2$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2 e o heterocicloalquila é opcionalmente substituída com C_1-C_3 alquila.

[0051] Quando R^1 é H e Y é NHR^{17} ou R^{17}, então

[0052] X é OR^{18}, $NR^{15}R^{16}$, NHR^{18}, $NR^{18}R^{19}$, ou $NR^{19}R^{20}$ e

[0053] Z é H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, ari-

la, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, alquinila, cicloalquila, arila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano, em que:

[0054] R^{17} é selecionado entre aril(C_1-C_6) alquila, arila, ou heteroarila, em que o arila, ou o heteroarila é substituída em um ou mais átomos de carbono com no mínimo um R^{21} e 0 a 2 R^{22} e o grupo arila do referido aril(C_1-C_6)alquila é opcionalmente substituída com halo;

[0055] R^{21} é selecionado de modo independente entre amino, hidróxi, CF_3, OCF_3, O-arila, $S(O)_nR^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$ ($R^{15}R^{16}$ são conforme descritos acima);

[0056] R^{22} é de modo independente H, C_1-C_6 alquila, CF_3, OCF_3, $S(O)_n$(C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, heteroarila, halo, SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $CONR^{15}R^{16}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}C(O)R^{13}$, $NR^{13}(COOR^{13})$, $NR^{13}S(O)nR^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2 e em que a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

[0057] R^{18} é selecionado entre C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, hidróxi(C_2-C_6)alquila, amino(C_2-C_6)alquila, haloalquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

[0058] cada R^{19} é selecionado de modo independente entre C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, hidróxi(C_2-C_6)alquila, amino(C_2-C_6)alquila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, haloalquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquenila, alquinila, alquila ciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

[0059] R^{20} é $C(O)R^{19}$ $COOR^{19}$, $C(O)NR^{19}R^{19}$ ou $S(O)_nR^{19}$, no qual n é 1 ou 2;

[0060] cada R^{25} é selecionado de modo independente entre hidróxi, hidróxi(C_1-C_6) alquila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, aril(C_1-C_6)alquila, arila, halo, haloalquila, oxo, oxima, CF_3, SR^{13}, OCF_3, OR^{13}, $OC(O)CH_2R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, ,$(CH_2)_nNR^{13}R^{13}$, $COOR^{13}$, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)CF_3$, $CONR^{15}R_{16}$, $CONH_2$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2 e o heterocicloalquila é opcionalmente substituída com C_1-C_3 alquila.

[0061] Quando R^1 é CH_3, então

[0062] X é NH_2 ou NHR^6 conforme descrito acima,

[0063] Y é NHR^6 ou R^6 conforme descrito acima, e

[0064] Z é H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano.

[0065] Em determinado aspecto, R^1 é H, X é NR^2R^3, e Y é NHR^6.

Z can be H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, no qual a alquila, cicloalquila, arila, alquinila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. NHR^6 é descrito abaixo.

[0066] NR^2R^3 é um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros não tendo nenhum heteroátomo diferente do átomo de nitrogênio ao qual R^2 e R^3 são ligados, em que o referido grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 2 R^7 e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com 0 a 4 R^8. R^7 é hidróxi, heterocicloalquila, ou NR^9R^9 e R^8 é hidróxi(C_1-C_6)alquila, arila, $COOR^9$, $(CH_2)_nNR^9R^9$, ou $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, no qual cada n é de modo independente 1, 2, ou 3. O arila é opcionalmente substituída com halo. O grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído com hidróxi ou amina. Em uma modalidade, o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é azetidina, piperidina ou pirrolidina, no qual a azetidina, piperidina ou pirrolidina é substituída de modo independente com 1 a 3 grupo hidróxi ou amino e substituído opcionalmente e de modo independente com hidroximetila no um ou mais átomos de carbono. Em outra modalidade, NR^2R^3 é selecionado entre um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona.

[0067] Em determinados aspectos, R^1 é H, X é NR^4R^5, e Y é NHR^6. Z pode ser H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila,

cicloalquila, arila, alquinila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. NHR^6 é descrito abaixo.

[0068] R^4 é selecionado entre H, C_1-C_6 alquila, ou hidróxi(C_1-C_6) alquila e R^5 é aril(C_1-C_3)alquila. O grupo arila de aril(C1-C3)alquila de R^5 é substituído de modo independente no um ou mais átomos de carbono com 1 a 3 R^{11}. R^{11} é selecionado de modo independente entre OR^9, NR^9R^9, NR^9COR^9, ou $NR^9S(O)_nR^9$, no qual n é 1 ou 2. R^9 é selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_3-C_6 alquilsulfona, C_3-C_6 cicloalquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, haloalquila, ou heteroarila, no qual a alquila, alquenila, alquinila, alquila ciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}.

[0069] Em determinados aspectos, Y é NHR^6. R^6 é selecionado entre C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}.

[0070] Em uma modalidade, a arila de R^6 é uma arila opcionalmente substituída selecionado entre o grupo consistindo em: i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros; ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos sele-

cionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona; iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona; e iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carbonila, carboxamida, ou sulfoxamida. O arila de R^6 é opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com R^{12}. O arila de R^6 é fenila opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com R^{12}.

[0071] Em uma modalidade, R^{12} é selecionado de modo independente entre C_1-C_6 alquila, OCF_3, CF_3, $S(O)_n(C_1$-$C_4)$alquila, halo(C_1-C_4)alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, heteroarila, halo, haloalquila, SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $CONR^{15}R^{16}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2; e em que a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}. Em uma modalidade, R^{12} é selecionado de modo independente entre C_1-C_6 alquila, CF_3, OCF_3, $S(O)_n(C_1$-$C_4)$alquila, halo(C1-C4)alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, heteroarila, halo, SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $CONR^{15}R^{16}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2. Em uma modalidade, R12 é selecionado de modo independente entre CF_3, OCF_3, CO-

OCH3, metóxi, metila, fluoro, cloro, bromo, iodo, $S(O)_2CH^3$, morfolino, piperazinila, ou acetilpiperazinila. Em uma modalidade, a arila de R^{12} é selecionado de modo independente entre: i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros; ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona; iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos de modo independente nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona; ou iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carboxamida, ou sulfoxamida.

[0072] Em uma modalidade, R^{12} pode ser SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, no qual cada R^{13} é selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquilciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, alcóxi, aril(C_1-C_6) alquila, haloalquila, ou heteroarila e R^{14} é $C(O)R^{13}$, $COOR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $SO_2NR^{13}R^{13}$, ou $S(O)_nR^{13}$, em que n é 1 ou 2 e a alquila, alquenila, alquinila, alquila ciano, alquilsulfona, alquilsulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, alcóxi, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}.

[0073] Em uma modalidade, R^{12} é $NR^{15}R^{16}$, no qual R^{15} e R^{16}, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam: i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros, em que o grupo monocíclico saturado

ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído com R^{25}; ii) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros é opcionalmente substituído com R^{25}; iii) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona ou sulfóxido, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; ou iv) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, sulfóxido, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}.

[0074] Em uma modalidade, R^6 é o grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída ou grupo arila bicíclica de 9 a 10 membros. Em uma modalidade, o grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros opcionalmente substituída é fenila. Em outra modalidade, grupo arila bicíclica de 9 a 10 membros é naftila, quinolinila, indazolila, indolila, ou dihidrobenzodioxinila. Em uma modalidade, o fenila de R^6 é opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos de metila ($-CH_3$), metóxi ($-OCH_3$), metilsulfona ($-S(O)_2CH^3$), amino (NH_2), hidroxila (-OH), CF_3, OCF_3, halo (F, Br, I, ou Cl), fenila, fenóxi, piperazinila, acetilpiperrazinila, ou morfolino.

[0075] Em uma modalidade, R^1 é H; Y é NHR^{17} ou R^{17}; e X é NHR^{18}. Z é selecionado entre H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que

a alquila, cicloalquila, arila, alquinila ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano.

[0076] Em uma modalidade, R^{17} é aril(C_1-C_6) alquila, arila ou heteroarila, em que a arila ou o heteroarila de R^{17} é substituído em dois ou mais átomos de carbono com no mínimo um R^{21} e 0 a 2 R^{22}.

[0077] Em uma modalidade, R^{21} é amino, hidróxi, CF_3, OCF_3, O-arila, $S(O)_nR^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$.

[0078] Em uma modalidade, R^{22} pode ser selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, CF_3, OCF_3. $S(O)_n$(C_1-C_4)alquila, halo(C1-C4)alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, arila C_1-C_6 alquila, heteroarila, halo, haloalquila, SR^{13}, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $COOR^{13}$, NO_2, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, no qual cada n é de modo independente 1 ou 2; e a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, heteroarilalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}; e o grupo arila da referida aril(C1-C6)alquila é opcionalmente substituída com halo.

[0079] Em uma modalidade, a arila de O-arila de R^{21} é selecionado de modo independente entre: i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros; ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona; iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos de modo independente nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sul-

fona; ou iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carboxamida ou sulfoxamida.

[0080] Em uma modalidade, a arila ou heteroarila de R^{17} é um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros substituído com no mínimo um grupo selecionado entre CF_3, OCF_3, O-arila, ou $NR^{15}R^{16}$ no um ou mais átomos de carbono. Em uma modalidade, o grupo arila monocíclica é fenila substituída com no mínimo um grupo selecionado entre CF_3, OCF_3, O-arila, ou $NR^{15}R^{16}$ no um ou mais átomos de carbono, no qual $NR^{15}R^{16}$ é opcionalmente substituído morfolino, piperazinila, homopiperazinila, tiomorfolino, piperidinila, ou pirrolidinila. O piperazinila, homopiperazinila, piperidinila, ou pirrolidinila é opcionalmente substituída em um ou mais átomos de carbono com 1 , 2 ou 3 R^{25} ou em um átomo de nitrogênio com R^{13} ou R^{14}.

[0081] R^{18} é selecionado entre C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, haloalquila ou heteroarila, em que a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, haloalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25}.

[0082] Em uma modalidade, R^{18} é C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída com um ou mais arila, alquila, halo, R^{23} ou R^{24}. Cada R^{23} é de modo independente CF_3, OCF_3, SR^{13}, OR^{13}, $NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, cada um de n sendo de modo independente 1 ou 2. Cada R^{24} é selecionado entre um grupo monocíclico de 5 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos, um grupo bicíclico de 8 a 12 membros tendo 1 a 5 heteroátomos, ou um

grupo tricíclico de 11 a 14 membros tendo 1 a 8 heteroátomos. Os heteroátomos de R^{24} são de modo independente oxigênio, nitrogênio, ou enxofre e R^{24} é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}. Zero, um, dois, três ou quatro átomos de R^{24} são substituídos opcionalmente e de modo independente com R^{13}. Em uma modalidade, o grupo arila anexado a C_1-C_6 alquila de R^{18} é substituído opcionalmente e de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 3 R^{11} o qual é selecionado de modo independente entre OR^9, NR^9R^9, NR^9COR^9, ou $NR^9S(O)_nR^9$, em que n é 1 ou 2. Em uma modalidade, o C_1-C_6 alquila de R^{18} é C_2-C_4 alquila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos selecionados entre amino, hidróxi, fenila, benzila, ou morfolino.

[0083] Em outra modalidade, R^{18} é C_3-C_6 alquenila opcionalmente substituída com um ou mais, arila, alquila, halo, R^{23}, ou R^{24}. Cada R^{23} é selecionado de modo independente entre CF_3, OCF_3, SR^{13}, OR^{13}, $NR^{13}R^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, no qual cada n é de modo independente 1 ou 2. Cada R^{24} é selecionado de modo independente entre: um grupo monocíclico de 5 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos; um grupo bicíclico de 8 a 12 membros tendo 1 a 5 heteroátomos; ou um grupo tricíclico de 11 a 14 membros tendo 1 a 8 heteroátomos e os heteroátomos de R^{24} é selecionado de modo independente entre oxigênio, nitrogênio ou enxofre. R^{24} é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}. Em alguma modalidade, zero, um, dois, três ou quatro átomos de R^{24} são substituídos opcionalmente e de modo independente com R^{13}.

[0084] Em ainda outra modalidade, R^{18} é C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais, arila, alquila, halo, R^{23} ou R^{24}. Cada R^{23} é selecionado de modo independente entre CF_3, OCF_3, SR^{13}, OR^{13}, $NR^{13}R^{13}$, $(CH2)_nNR^{13}R^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, $S(O)_nR^{13}$,

ou $NR^{15}R^{16}$, no qual cada n é de modo independente 1 ou 2. Cada R^{24} é selecionado de modo independente entre um grupo monocíclico de 5 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos, um grupo bicíclico de 8 a 12 membros tendo 1 a 5 heteroátomos, ou um grupo tricíclico de 11 a 14 membros tendo 1 a 8 heteroátomos, e os heteroátomos de R^{24} é selecionado de modo independente entre oxigênio, nitrogênio ou enxofre. R^{24} é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}. Em uma modalidade, zero, um, dois, três ou quatro átomos de R^{24} são substituídos opcionalmente e de modo independente com R^{13}.

[0085] Em ainda outra modalidade, R^{18} é C_3-C_8 heterocicloalquila. Em uma modalidade, o C_3-C_8 heterocicloalquila é um monociclo de 5 a 7 membros tendo a heteroátomo. O heteroátomo é selecionado de modo independente entre oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou sulfona e o átomo de nitrogênio é opcionalmente substituído com R^{19}. R^{19} é selecionado de modo independente entre hidróxi(C_2-C_6)alquila, amino(C_2-C_6)alquila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, ou C_4-C_8 heterocicloalquila. Em uma modalidade, o 5-7 monociclo é morfolina, tetrahidrofurano, tiomorfolina, piperazina, ou homopiperazina opcionalmente substituídos.

[0086] Em determinados aspectos, R^1 é H, Y é NHR^{17} ou R^{17}, e X é OR^{18}. Z é H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. R^{17} e R^{18} são descritos acima.

[0087] Em determinados aspectos, R^1 é H; Y é NHR^{17} ou R^{17}; e X

é $NR^{18}R^{19}$. Z é selecionado entre H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. R^{17} e R^{18} são conforme descritos acima. R^{19} é selecionado de modo independente entre hidróxi(C_2-C_6)alquila, amino(C_2-C_6)alquila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, ou C_4-C_8 heterocicloalquila.

[0088] Em determinados aspectos, R^1 é H; Y é NHR^{17} ou R^{17}; e X é $NR^{19}R^{20}$; Z é selecionado entre H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. R^{17} é descrito acima. R19 é selecionado de modo independente entre hidróxi(C_2-C_6)alquila, amino(C_2-C_6)alquila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, ou C_4-C_8 heterocicloalquila. R^{20} é selecionado entre $C(O)R^{19}$, $CO-OR^{19}$, $C(O)NR^{19}R^{19}$, ou $S(O)nR^{19}$, no qual n é 1 ou 2.

[0089] Em uma modalidade, R^1 é H; Y é NHR^{17} ou R^{17}; e X é $NR^{15}R^{16}$. Z é selecionado entre H, halogênio, C_1-C_3 alquila, C_2-C_4 alquinila, arila, heteroarila, ou C_3-C_8 cicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, alquinila ou heteroarila é opcionalmente substituída com halo, alquila, ou ciano. R^{17} é descrito acima. R^{15} e R^{16} de $NR^{15}R^{16}$, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam: i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído com R^{25}; ii) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12

membros, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros é opcionalmente substituído com R^{25}; iii) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona ou sulfóxido, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; ou iv) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, sulfóxido, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}.

[0090] Em uma modalidade, $NR^{15}R^{16}$ é o grupo monocíclico saturado de 4 a 6 membros substituído opcionalmente e de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 4 R^{25}. Em uma modalidade, o grupo monocíclico saturado de 4 a 6 membros é selecionado entre piperidina ou pirrolidina opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos selecionados entre hidróxi, amino, C_1-C_6 alquila, hidróxi(C_1-C_6) alquila, amino(C_1-C_6) alquila, ou fenila.

[0091] Em outra modalidade, $NR^{15}R^{16}$ é um grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, ou sulfóxido, em que o grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 membros é opcionalmente substituído com hidróxi, amino, C_1-C_6 alquila, ou fenila em um ou mais átomos de carbono ou átomos de nitrogênio. O grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 membros é selecionado entre morfolina, tiomorfolina, piperazina ou homopipera-

zina opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos selecionados entre hidróxi, amino, C_1-C_6 alquila e fenila, em que cada C_1-C_6 alquila é opcionalmente substituída com um ou mais amino, ou hidróxi. Os 1 a 2 heteroátomos são nitrogênio e átomos de nitrogênio são de modo independente substituídos com C_1-C_6 alquila, $C(O)C_1$-C_3 alquila, ou $S(O)_2C^1$-C^3 alquila, em que o alquila é substituída opcionalmente e de modo independente com amino ou hidróxi.

[0092] Em uma modalidade, o grupo arila de R^{25} é selecionado entre: i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros;ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona; iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido, ou sulfona; ou iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carbonila, carboxamida, ou sulfoxamida.

[0093] Em uma modalidade, R^1 é metila, X é selecionado entre NH_2 ou NHR^6, e Y é selecionado entre R^6 ou NHR^6.

[0094] Em uma modalidade, Z é H, halo, C_1-C_3 alquila, alquinila ou fenila.

[0095] Exemplos da presente invenção incluem:

[0096] 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-6(6H)-ona;

[0097] 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3t]pirimidin-5(6H)-ona;

[0098] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-

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

[0099] 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0100] 1-(4-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidróxi piperidina-4-carboxilato de metila;

[0101] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidina-5(6H)-ona;

[0102] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0103] (S)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-trifluorometilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0104] 2-((1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorornetil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0105] 2-(2-morfolinoetóxi)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin- 5(6H)-ona;

[0106] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-djpirimidin-5(6H)-ona;

[0107] cloridrato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0108] 2-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0109] (R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0110] 2-(piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0111] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0112] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-

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

[0113] 2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 -*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0114] N-(2-((5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

[0115] (S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0116] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin- 5(6H)-ona;

[0117] N-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclopropanossulfonamida;

[0118] cloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0119] cloridrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-c]pirimidin-5(6H)-ona;

[0120] 2-morfolino-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-c]pirimidin-5(6H)-ona;

[0121] 2-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilammo)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0122] 2-(4-oxopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-c]pirimidin-5(6H)-ona;

[0123] 2-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilarnino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0124] 2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0125] 2-(ciclopropilamino)-4-

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

[0126] 2-(ciclopentilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0127] cloridrato de (R)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0128] 2-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0129] 2-(benzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0130] 2-(benzil(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0131] (S)-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0132] 2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0133] 2-(4-fluorobenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin- 5(6H)-ona;

[0134] cloridrato de 2-(piperidin-4-ilmetilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0135] 2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0136] cloridrato de 2-(1,4-diazepan-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0137] 2-(tiazolidin-3-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0138] N-(2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

[0139] (S)-2-(1-ciclo-hexiletilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0140] 2-(ciclo-hexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0141] (R)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0142] (R)-2-(1-isopropilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0143] 2-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0144] 2-((1-isopropilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona;

[0145] 2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0146] 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-djpirimidin-5(6H)-ona ;

[0147] (S)-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0148] 2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0149] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona ;

[0150] etila 1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimifin-2-il)piperidina-4-carboxilato;

[0151] 2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0152] 2-(4-(4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3d/]pirimidin-

5(6H)-ona;

[0153] 2-((1S,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0154] 2-((1S,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0155] 2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0156] 2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-di]pirimidin-5(6H)-ona;

[0157] 2-((1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0158] 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0159] 2-(2-morfolinoetilamino)-4-(3(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-djpirimidin-5(6H)-ona;

[0160] 2-(3-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0161] 2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0162] 2-(morfolinoamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0163] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0164] (R)-2-(2-hidróxi-l-feniletilaniino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0165] (S)-2-(2-hidróxi-l-feniletilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0166] (R)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0167] (S)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d|pirimidin-5(6H)-ona;

[0168] 1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

[0169] (R)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida;

[0170] 2-(4-(4-clorofenil)-4-hidróxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0171] 2-((1S,2S)-2-(fenilsulfonil)ciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0172] 2-((1S,,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0173] 2-tiomorfolino-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0174] 2-(4-sulfonilpirido)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0175] 2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0176] N-((1R,2S)-2-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida;

[0177] N-((1R,4R)-4-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil)acetamida;

[0178] 2-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0179] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0180] 4-(3-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0181] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0182] 4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0183] (S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(l-hidroxipropan-2-ilamino)piperidin- l-il)pirido[4,3-djpirimidin-5(6H)-ona ;

[0184] cloridrato de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0185] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0186] 4-(3-bromofenilamino)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0187] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilammo)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0188] cloridrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0189] 4-(4-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0190] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0191] (S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(1-hidroxipropan-2-ilamino)piperidin-1-i l)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0192] 4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0193] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0194] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0195] 2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0196] (2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5((iH)-ona com (2-((1S,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0197] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0198] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-morfolinopirido[4,3- d]pirimidin-ona;

[0199] 4-(3,5bis(trifluorometil)fenilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirido[4,3d]¾pirimidin-5(6H)-ona ;

[0200] 2-(2-aminobenzilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0201] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona;

[0202] cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0203] cloridrato de (S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0204] cloridrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0205] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(1-

metilpiperidin-4-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0206] (S)-4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0207] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0208] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il) pirido [4 , 3 -d]jpirimidin- 5 (6H)-ona ;

[0209] 4-(3 ,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il) pirido [4 , 3 -*d*]pirimidin- 5 (6H)-ona ;

[0210] (R)-4-(3 ,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3 -hidroxipirrolidin-1-il)pirido [4,3 - d] pirimidin- 5 (6H) -ona ;

[0211] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0212] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0213] N-((1r,4r)-4-(4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido [4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida;

[0214] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-oxopiperazin-1-il)pirido [4,3 -d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0215] cloridrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)2-piperazin-1-il) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0216] 1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidróxi piperidina-4-carboxilato de metila;

[0217] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-

(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0218] 2-((1*1*R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0219] 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroxiimino)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0220] cloridrato de (S)-4-(fenoxifenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(H)-ona;

[0221] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0222] N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

[0223] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(metila sulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0224] 4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0225] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(metila sulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0226] N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il-amino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

[0227] N-metil-N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

[0228] (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0229] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0230] 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0231] cloridrato de (S)-4-(4-morfolinofenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0232] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-sulfonilfenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0233] 4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0234] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0235] cloridrato de 4-(4-(5-oxo-2-(piperidin-4-ilmetilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)fenil) morfolina 4-óxido;

[0236] cloridrato de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(piperidin-4-ilmetilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0237] N-metil-N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilarnino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

[0238] N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

[0239] N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

[0240] 2-(2-aminobenzilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0241] 2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0242] 2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-

morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0243] 2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0244] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0245] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0246] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0247] 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(triflurometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0248] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0249] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(triflurometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0250] 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(triflurometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0251] 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0252] 4-(3,5-dimetilfenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0253] 4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0254] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0255] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-il)-4-(3-metóxi-5-

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

[0256] 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0257] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0258] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0259] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

[0260] 4-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0261] 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0262] 4-(4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0263] 2-(4-hidroxipiperidina-1-il)-6-metil-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0264] 6-metil-4-(fenilamino)-2-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0265] 4-(6-metil-2-morfolino-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ilamino)benzoato de metila;

[0266] cloridrato de 6-metil-2-(metilamino)-4-(4-(piperazina-1-carbonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0267] 4-(6-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,6-di-

hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ilamino) benzoato de metila;

[0268] 2-amino-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona;

[0269] 4-(4-fluorobenzilamino)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0270] 6-metil-2-(metilamino)-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0271] 2-(4-metoxibenzilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0272] 2-(4-hidroxiciclo-hexilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0273] 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5((6H)-ona;

[0274] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metoxifenil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0275] 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

[0276] cloridrato de 4-(4-aminofenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0277] 1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido [4,3-*d*]pirimidin-4-il)fenil)ureia;

[0278] 8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0279] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0280] 8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0281] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-

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

[0282] (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-onacloridrato;

[0283] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-bromo-3-metilfenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0284] 8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d/]pirimidin-5(6H)-ona;

[0285] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0286] 8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0287] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0288] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0289] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-bromo-3-metilfenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0290] 8-bromo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0291] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0292] 8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0293] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- d] pirimidin- 5 (6H) -ona ;

[0294] 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino) pirido [4,3 -<^pirimidin-5(6H)-ona;

[0295] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona;

[0296] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona ;

[0297] 4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona ;

[0298] 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona ;

[0299] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d|pirimidin-5(6H)-ona;

[0300] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(3 -(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona;

[0301] 4-(3,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0302] 4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d]*pirimidin-5(6H)-ona;

[0303] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d|pirimidin-5(6H)-ona;

[0304] 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0305] 4-(3,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0306] 4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0307] cloridrato de 2- (4-aminopiperidin-1-il)-8-bromo-4-(4-pfenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0308] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-iodo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona;

[0309] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-l-il)-8-iodopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6iJ)-ona;

[0310] 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-iodopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0311] (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona cloridrato;

[0312] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-iodo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0313] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0314] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin- 5 (6H)-ona;

[0315] cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona cloridrato;

[0316] 4-(4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenilamino)-2-(4-

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

[0317] 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0318] cloridrato de (R)-6-(3-arninopirrolidin-1-il)-4-iodo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona;

[0319] cloridrato de (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona;

[0320] cloridrato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona;

[0321] 4-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

[0322] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(naftalen-2-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0323] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(quinolin-5-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona;

[0324] 4-(3H-indol-2-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona; e

[0325] 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-8-fenilpirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona.

[0326] O termo "alquila," usado isolado ou como parte de uma porção maior tal como "arilalquil" ou "cicloalquil" se refere a um radical hidrocarboneto reto ou ramificado tendo de 1 a 15 átomos de carbono (a menos que determinado de modo diverso) e inclui, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, isopentila, n-hexila e semelhantes. Um alquila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0327] O termo "cicloalquila" se refere a um grupo de anel hidrocarboneto monocíclico ou policíclico e inclui, por exem-

plo, ciclopropila, cicloheptila, ciclooctila, ciclodecila, ciclobutila, adamantila, norpinanila, decalinila, norbornila, ciclo-hexila, ciclopentila, e semelhantes. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0328] O termo "hetero" se refere à substituição de no mínimo um membro de átomo de carbono em um sistema de anel com no mínimo um heteroátomo tal como N, S, e O.

[0329] O termo "heterocicloalquila" significa um anel monocíclico ou policíclico não- aromático compreendendo átomos de carbono e de hidrogênio e no mínimo um heteroátomo, preferencialmente, 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, S, sulfona, ou sulfóxido. Um grupo heterocicloalquila pode ter uma ou mais ligações duplas carbono-carbono ou ligações duplas carbono-heteroátomo no grupo do anel contanto que o grupo do anel não seja tornado aromático por sua presença. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem azetidina, aziridinila, pirrolidinila, pirrolidino, piperidinila, piperidino, piperazinila, homopiperazinila, piperazino, morfolinila, morfolino, tiomorfolinila, tiomorfolino, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrothiofuranila, tetra-hidropiranila, piranila, e semelhantes. Um grupo heterocicloalquila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0330] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "halo" inclui fluoro, cloro, bromo, e iodo.

[0331] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "alquenil" se refere a radicais hidrocarboneto reto e ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação dupla e inclui etenila, 3-buten-1-ilila, 2-etenilbutila, 3-hexen-1-

ilila, e semelhantes. Um alquenila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0332] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "alquinil" se refere a radicais hidrocarboneto reto e ramificado tendo de 2 a 6 átomos de carbono e uma ligação tripla e inclui etinila, 3-butin-1-ilila, propinila, 2-butin-1-ilila, 3-pentin-1-ilila, e semelhantes. Um alquinila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0333] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "alcóxi" se refere aos grupos alquila acima ligados através de oxigênio, cujos exemplos incluem metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi, e semelhantes. Além disso, alcóxi também se refere a poliéteres tais como -O-(CH2)2-O-CH3, e semelhantes. Um alcóxi pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0334] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "aril" se refere a grupos monocíclicos ou policíclicos aromáticos não substituídos ou substituídos e inclui, por exemplo, fenila e naftila. O termo "aril" também inclui anéis fenila fundidos a anel carbocíclico não-aromático ou a um grupo heterociclila. O termo "aril" pode ser usado de omdo intercambinável com "anel arila," "grupo aromático," e "anel aromático aromático." Grupos heteroarila têm 4 a 14 átomos, 1 a 9 dos quais são selecionados de modo independente entre o grupo consistindo em O, S e N. Grupos heteroarila têm 1 a 3 heteroátomos em um grupo aromático de 5 a 8 membros. Uma arila ou heteroarila pode ser um grupo aromático mono- ou bicíclico. Grupos arila e heteroarila típicos incluem, por exemplo, fenila, qui-

nolinila, indazolila, indolila, di-hidrobenzodioxinila, 3-clorofenila, 2,6-dibromofenila, piridila, 3-metilpiridila, benzotienila, 2,4,6-tribromofenila, 4-etilbenzotienila, furanila, 3,4-dietilfuranila, naftila, 4,7-dicloronaftila, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, e semelhantes. Uma arila ou heteroarila pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes adequados.

[0335] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "grupo arila monocílico" se refere a uma arila não substituído ou substituído e inclui, por exemplo, fenila.

[0336] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "haloalquil" se refere a qualquer radical alquila tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituído por um átomo de halogênio. Exemplos de haloalquila incluem $-CF_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, e semelhantes.

[0337] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "arilalquil" se refere a qualquer radical alquila tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituído por um grupo arila. Exemplos de arilalquila incluem benzila ($C_6H_5CH_2$-) e semelhantes.

[0338] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "hidroxialquil" se refere a qualquer derivado hidróxi de radical alquila. O termo "hidroxialquil" inclui qualquer radical alquila tendo um ou mais átomos de hidrogênio substituído por um grupo -OH.

[0339] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "painel de quinases" se refere a uma lista de quinases, incluindo mas não limitada a, ABL1(E255K)-fosforilada, ABL1(T315I)-fosforilada, ABL1-fosforilada, ACVR1B, ADCK3, AKT1, AKT2, ALK,

AURKA, AURKB, AXL, BMPR2, BRAF, BRAF(V600E), BTK, CDK11, CDK2, CDK3, CDK7, CDK9, CHEK1, CSF1R, CSNK1D, CSNK1G2, DCAMKL1, DYRK1B, EGFR, EGFR(L858R), EPHA2, ERBB2, ERBB4, ERK1, FAK, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, GSK3B, IGF1R, IKK-α, IKK-β, INSR, JAK2(domínio catalítico JH1), JAK3(domínio catalítico JH1), JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D,T670I), LKB1, LRRK2, LRRK2(G2019S), MAP3K4, MAPKAPK2, MARK3, MEK1, MEK2, MET, MKNK1, MKNK2, MLK1, MTOR, p38-alpha, p38-beta, PAK1, PAK2, PAK4, PCTK1, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PIM2, PIM3, PKAC-alpha, PLK1, PLK3, PLK4, PRKCE, PYK2, RAF1, RET, RIOK2, ROCK2, RSK2, SNARK, SRC, SRPK3, SYK, TAK1, TGFBR1, TIE2, TRKA, TSSK1B, TYK2(domínio catalítico JH1), ULK2, VEGFR2, YANK3 e ZAP70. Painéis de teste de quinases contendo as quinases descritas aqui, neste pedido de patente, estão disponíveis comercialmente para traçar o perfil bioquimicamente de inibidores de quinases por sua seletividade.

[0340] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "distúrbio dermatológico" se refere a um distúrbio de pele. Os distúrbios dermatológicos referidos incluem, mas não estão limitados a, distúrbios proliferativos ou inflamatórios da pele tais como, dermatite atópica, distúrbios bolhosos, colagenoses, eczema de dermatite de contacto, Doença de Kawasaki, rosacea, Síndrome de Sjögren-Larsson, e urticária.

[0341] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença neurogenerativa" ou "distúrbio do sistem a nervoso" se refere a condições que alteram a estrutura ou função do cérebro, medula espinhal ou sistema nervoso periférico, incluindo mas não limitadas a doença de Alzheimer, edema cerebral, is-

quemia cerebral, esclerose múltipla, neuropatias, doença de Parkinson, aquelas encontradas depois de *blunt* ou trauma cirúrgico (incluindo disfunçção cognitiva pós-cirúrgica e lesão da medula espinhal ou do tronco cerebral), bem como os aspectos neurológicos de distúrbios tais como doença degenerativa do disco e ciática. O acrônimo "SNC" se refere ao sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal).

[0342] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença respiratória" se refere a doenças que afetam os órgãos que estão envolvidos na respiração, tais como o nariz, esôfago, laringe, traqueia, broncos, e pulmões. Doenças respiratórias incluem, mas não estão limitadas a, asma, síndrome da angústia respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não-alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível a aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início na infância, asma de início do adulto, asma variante tussígena, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma sasonal, rinite alérgica sasonal, rinite alérgica perene, doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística, e hipóxia.

[0343] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "câncer" se refere a um crescimento anormal de células as quais tendem a proliferar em um modo descontrolado e, em alguns casos, a metastatizar. Os tipos de câncer incluem, mas não estão limitados a, tumores sólidos, tais como tumores da bexiga, intestinais, cerebrais, de mama, endométrio, coração,

rim, pulmão, tecido linfático (linfoma), ovário, pâncreas ou outros órgão endócrino (tiróide), próstata, pele (melanoma) ou tumores hematológicos (tais como as leucemias).

[0344] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "fibrose" ou "distúrbio fibrosante" se refere a condições que se seguem a inflamação aguda ou crônica e estão associados com o acúmulo anormal de células e/ou colágeno e incluem mas não estão limitados a fibrose de órgãos ou tecidos individuais tais como o coração, rim, articulações, pulmão, ou pele, e inclui distúrbios tais como fibrose pulmonar idiopática e alveolite fibrosante criptogênica.

[0345] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "distúrbios inflamatórios" se refere às doenças ou condições que são caracterizadsa por um ou mais dos sinais de dor (*dor*, da produção de substâncias nocivas e da estimulação de nervos), calor (*calor*, da vasodilatação), eritema (rubor, da vasodilatação e do aumento do fluxo sanguíneo), tumefação (tumor, do excessivo afluxo ou restrito efluxo de fluido), e perda de função, a qual pode ser parcial ou completa, temporária ou permanente. A inflamação toma muitas formas e inclui, mas não está limitada a, inflamação que é uma ou mais das seguintes, aguda, adesiva, atrófica, catarral, crônica, cirrótica, difusa, disseminada, exudative, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplástica, hipertrófica, intersticial, metastática, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plástica, produtiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simples, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, e/ou ulcerativa. Distúrbios inflamatórios incluem adicionalmente, sem serem limitados

àqueles afetando os vasos sanguíneos (poliarterite, arterite temporarl); articulações (artrite: cristalina, osteoartrite, psoriática, reativa, reumatoide, de Reiter); trato gastrointestinal; pele (dermatite); ou múltiplos órgãos e tecidos (lupus eritematoso sistêmico).

[0346] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença cardiovascular" se refere a doenças afetando o coração ou os vasos sanguíneos ou ambos, incluindo mas não limitadas a aterosclerose, arritmia, angina, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, derrame, arteriopatia obstrutiva periférica de um membro, de um órgão, ou de um tecido, lesão de reperfusão depois de isquemia de um órgão ou de um tecido, choque endotóxico, cirúrgico, ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, falência cardíaca, pressão sanguínea anormal, vasoconstrição, anormalidade vascular, ou inflamação.

[0347] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença dos ossos" significa uma doença ou condição do ossos, incluindo mas não limitada a, remodelagem óssea inadequda, perda ou ganho, osteopenia, osteomalacia, osteofibrose, osteoporose e doença de Paget.

[0348] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "inibidor" se refere a um composto o qual inibe uma ou mais quinases descritas aqui, neste pedido de patente. Por exemplo, o termo " inibidor de SYK" se refere a um composto o qual inibe o receptor de SYK ou reduz o efeito de sinalização.

[0349] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "farmaceuticamente aceitável" se refere a um material, tal como um veículo ou diluente, o qual não anula a atividade bioló-

gica ou as propriedades dos compostos descritos aqui, neste pedido de patente. Os materiais referidos são administrados a um indivíduo sem provocar efeitos biológicos indesejáveis ou interagir em uma maneira prejudicial com quaisquer dos componentes da composição na qual está contido.

[0350] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere a uma formulação de um composto que não porovoca irritação significativa em um organismo ao qual é administrado e não anula a atividade biológica e as propriedades dos compostos descritos aqui, neste pedido de patente.

[0351] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "combinação farmacêutica" significa um produto que resulta da mistura ou da combinação de mais de um ingrediente ativo.

[0352] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "composição farmacêutica" se refere a uma mistura de um composto descrito aqui, neste pedido de patente, com outros componentes químicos, tais como veículos, estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, e/ou excipientes.

[0353] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "profármaco" se refere a um agente que é convertido no fármaco de origem in vivo.

[0354] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por proteína quinase" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediada por atividade de proteína quinase inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por proteínas quinases descritas aqui, neste pedido de patente. Os estados de doença referidos incluem, mas não

estão limitados a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite, dermatite, rinite alérgica, psoríase, escleroderma, urticaria, distúrbios bulhosos, colagenoses, eczema da dermatite de contato, Doença de Kawasaki, rosacea, Síndrome de Sjögren-Larsson, artrite reumatoide, esclerose múltipla, síndrome intestinal inflamatória, HIV, lupus, linfoma, osteossarcoma, melanoma, câncer de mama, câncer renal, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer da tiroide, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer neuronal, câncer pulmonar, câncer uterino, câncer gastrointestinal, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, osteoporose, osteopenia, osteomalacia, osteofibrose, doença de Paget, diabetes, distúrbios proliferativos dos vasos sanguíneos, doenças oculares, doença cardiovascular, restenose, fibrose, aterosclerose, arritmia, angina, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, derrame, arteriopatia obstrutiva periférica, lesão de reperfusão depois de isquemia de um órgão ou um de tecido, choque endotóxico, cirúrgico ou traumático, hipertensão, doença cardiáca valvular, falência cardiáca, pressão sanguínea anormal, vasoconstrição, anormalidade vascular, rejeição de transplante e doenças infecciosas incluindo infecções virais e fúngicas.

[0355] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por quinase" ou " distúrbio mediado por quinase" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de quinase inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por um mecanismo de quinase. Por exemplo "doença mediada por SYK " se refere a qualquer estado

de doença mediado ou modulado por mecanismos de SYK. Os estados de doença mediados por SYK incluem, ms não estão limitados a, doenças inflamatórias, doenças respiratórias e autoimunes, tais como, a título de exemplo somente, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória do adulto (A Ds), colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite, dermatite, rinite alérgica, psoríase, escleroderma, urticaria, artrite reumatoide, esclerose múltipla, câncer, doença associada com HIV e lupus.

[0356] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por PYK2" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de PYK2 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase PYK2. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, osteoporese, arterite, leucemia mieloide, hipo-osmolalidade, sarcoma, crise blástica, glioma, eritroleucemia e câncer.

[0357] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por ZAP70" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de ZAP70 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase ZAP70. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, doenças por imunodeficiência caracterizadas por uma ausência seletiva de células T CD8-positivas.

[0358] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por FAK" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de FAK inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase FAK. Os estados de doença referidos incluem, mas não

estão limitados a, câncer, degeneração macular ou uma condição associada com níveis de angiogênese aberrantemente aumentados.

[0359] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por PIM1" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de PIM1 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase PIM1. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, câncer, doenças mieloproliferativa, doenças autoimunes, reações alérgicas e em síndromes de rejeição de transplante de órgão.

[0360] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por FLT3" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de FLT3 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase FLT3. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, leucemia incluindo leucemia mieloide aguda ou uma condição associada com níveis aberrantemente aumentados da quinase FLT3.

[0361] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por RET" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de RET inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase RET. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, câncer da tiroide, uma condição associada com níveis aberrantemente aumentados da quinase RET.

[0362] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por JAK2" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de JAK2 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos

da quinase JAK2. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, policitemia vera, trombocitemia essencial, outro câncer de distúrbios mieloproliferativos, ou uma condição associada com níveis aberrantemente aumentados da quinase JAK2.

[0363] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "doença mediada por LRRK2" ou um "distúrbio ou doença ou condição mediado por atividade de LRRK2 inadequada" se refere a qualquer estado de doença mediado ou modulado por mecanismos da quinase LRRK2. Os estados de doença referidos incluem, mas não estão limitados a, doença de Parkinson, outra doença neurodegenerativa ou uma condição associada com níveis aberrantemente aumentados de angiogênese.

[0364] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a qualquer quantidade de um composto a qual, em comparação com um sujeito correspondente que não tenha recebido a quantidade referida, resulta em aprimorado tratamento, cura, prevenção, ou melhora de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou uma redução na taxa de avanço de uma doença ou distúrbio. O termo also inclui dentro de seu âmbitos quantidades eficazes para reforçar a função fisiológica normal.

[0365] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "tratar," "tratando" ou "tratamento" se refere a métodos para aliviar, abrandar ou melhorar sintomas de uma doença ou condição, prevenir sintoma adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes dos sintomas, inibir a doença ou condição, parar o desenvolvimento da doença ou condição, aliviar a doença ou condição, provocar regressão da doença ou

condição, aliviar uma condição causada pela doença ou condição, ou interromper os sintomas da doença ou condição quer profilaticamente e/ou terapeuticamente.

[0366] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "solvato" se refere a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) e um solvente. Os solventes referidos para os fins da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos não- limitantes de solventes adequados incluem água, acetona, metanol, etanol e ácido acético. Preferencialmente o solvente usado é um solvente farmaceuticamente aceitável. Exemplos não-limitantes de solventes farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem água, etanol e ácido acético.

[0367] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "sujeito" ou "paciente" engloba mamíferos e não- mamíferos. Exemplos de mamíferos incluem, mas não estão limitados a, humanos, chimpanzés, símios macacos, gado bovino, cavalos, ovelhas, cabras, suínos; coelhos, cães, gatos, ratos, camundongos, porquinhos-da-índia, e semelhantes. Exemplos de não- mamíferos incluem, mas não estão limitados a, aves, peixe e semelhantes.

[0368] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "administrar" ou "administração" do composto em questão se refere a proporcionar um composto da invenção e/ou profármacos do mesmo a um sujeito que necessite de tratamento.

[0369] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "veículo" se refere a compostos ou agentes químicos que facilitam a incorporação de um composto descrito aqui, neste pedi-

do de patente, em células ou tecidos.

[0370] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "aceitável" com respeito a uma formulação, composição ou ingrediente, conforme usado aqui, neste pedido de patente, significa não tendo efeito prejudicial persistente sobre a saúde geral do sujeito sendo tratado.

[0371] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "diluente" se refere a compostos químicos que são usados para diluir um composto descrito aqui, neste pedido de patente, antes da liberação. Diluentes também podem ser usados para estabilizar compostos descritos aqui, neste pedido de patente.

[0372] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente de um composto descrito aqui, neste pedido de patente, sendo administrada a qual aliviará em alguma extensão um ou mais dos sintomas da doença ou condição sendo tratada. O resultado pode ser a redução e/ou o alívio dos sinais, dos sintomas, ou das causas de uma doença, ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma "quantidade eficaz" para aplicações terapêuticas é a quantidade da composição compreendendo um composto conforme revelado aqui, neste pedido de patente, necessária para proporcionar uma redução clinicamente significariva nos sintomas da doença. Uma quantidade "eficaz" adequada em qualquer caso individual pode ser determinada usando técnicas, tais como um estudo de escalonamento da dose.

I. Proteínas Quinases Humanas

[0373] Proteínas quinases desempenham um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares e manu-

tenção de controle sobre a função celular. Proteínas quinases catalisam e regulam o processo de fosforilação, pelo qual as quinases anexam de modo covalente grupos fosfato a proteínas ou lipídeos alvos em resposta a uma variedade de sinais extracelulares. Exemplos de semelhantes estímulos incluem hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento e de diferenciação, eventos do ciclo celular, estresses ambientais e estresses nutricionais. Um estímulo extracelular pode afetar uma ou mais reações celulares relacionadas com crescimento celular, migração, diferenciação, secreção de hormônios, ativação de fatores de transcrição, contração muscular, metabolismo da glicose, controle da síntese de proteínas, e regulação do ciclo celular.

[0374] Os compostos da presente invenção foram triados contra o painel de quinases e inibiram a atividade de no mínimo uma quinase no painel. Exemplos de quinases incluem mas não estão limitados às quinases SYK, ZAP70, PYK2, FAK, ALK, AXL, CSF1R, FLT3, JAK2(domínio catalítico JH1), JAK3(domínio catalítico JH1), PDGFRB, RET, PIM1, AURKA, AURKB, BMPR2, JNK1, JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D, T670I), LKB1 , LRRK2, LRRK2(G2019S), MLK1, PAK4, PLK4, RSK2, SNARK, SRPK3, TAK1 e TYK2 e formas mutantes das mesmas. Como tais, os compostos e composições da invenção são úteis para tratar doenças ou distúrbios nos quais as quinases referidas contribuem para a patologia e/ou a sintomatologia de uma doença ou distúrbio associado com as quinases referidas. As doenças ou distúrbios referidas incluem, mas não estão limitadas a, câncer pancreático, carcinoma papilar da tiroide, carcinoma de ovário, carcinoma adenóide cístico humano, câncer de pulmão de células não

pequenas, carcinoma secretor de mama, fibrossarcoma congênito, nefroma mesoblástico congênito, leucemia mieloide aguda, psoríase, metástase, dor relacionada com câncer e neuroblastoma, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças dos ossos, doenças metabólicas, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, alergias e asma, doença de Alzheimer, e doenças relacionadas com hormônios, distúrbios proliferativos benignos e malignos, doenças resultantes de ativação inadequada do sistema imune e doenças resultantes de ativação inadequada do sistema nervoso, rejeição de aloenxerto, doença do enxerto contra hospedeiro, retinopatia diabética, neovascularização coroidal devida a degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, artrite, osteoartrite, artrite reumatoide, invasão do pannus sinovial na artrite, esclerose múltipla, miastenia gravis, diabetes mellitus, angiopatia diabética, retinopatia da prematuridade, hemangiomas infantis, cânceres de pulmão de células não- pequenas, de bexiga e de cabeça e pescoço, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, câncer gástrico e pancreático, psoríase, fibrose, aterosclerose, restenose, doença autoimune, alergia, doenças respiratórias, asma, rejeição de transplante, inflamação, trombose, proliferação de vasos retinais, inflamatória doença intestinal, doença de Crohn, colite ulcerativa, doenças dos ossos, rejeição de transplante ou de transplante da medula óssea, lupus, pancreatite crônica, caquexia, choque séptico, doenças ou distúrbios de pele fibroproliferativos e diferenciativos, doenças do sistema nervoso central, doenças neurodegenerativas, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, distúrbios ou condições relacionados com

lesão de nervo e degeneração de axônio subsequente a uma lesão cerebral ou da medula espinhal, câncer de agudo ou crônico, doenças oculares, infecções virais, doença docoração, doenças do pulmão ou pulmonares ou doenças dos rins ou renais e bronquite.

[0375] Os compostos descritos aqui, neste pedido de patente, são inibidores da atividade de quinase e têm benefício terapêutico no tratamento de distúrbios associados com atividade de quinase inadequada, em particular no tratamento e na prevenção de estados de doença mediados por quinase. Portanto, a presente invenção proporciona métodos de regular, e em particular inibir, cascatas de transdução de sinal nas quais uma quinase desempenha uma função. O método geralmente envolve administrar a um sujeito ou contactar uma célula expressando a quinase com uma quantidade eficaz de um composto descrito aqui, neste pedido de patente, profármaco, ou um sal, hidrato, solvato, N-óxido e/ou composição aceitável do mesmo, para regular ou inibir a cascata de transdução de sinal. Os métodos também são usados para regular, e em particular inibir, processos a jusante ou reações celulares provocadas por ativação da cascata de transdução de sinal de quinase em particular. Os métodos também são praticados em contextos in vitro ou em contextos in vivo como uma abordagem terapêutica para o tratamento ou a prevenção de doenças caracterizadas por, provocadas por ou associadas com ativação da cascata de transdução de sinal dependente de quinase.

2. Composição farmacêutica

[0376] Para as aplicações terapêuticas dos compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente, inclusive compostos de

Fórmula (I), ou sais, solvatos, N-óxidos, profármacos e isômeros farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, os compostos referidos são administrados em quantidades terapeuticamente eficazes quer isolados ou como parte de uma composição farmacêutica. Por conseguinte, são proporcionadas aqui, neste pedido de patente, composições farmacêuticas, as quais compreendem no mínimo um composto proporcionado aqui, neste pedido de patente, incluindo no mínimo um composto de Fórmula (I), sais e/ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e um ou mais veículos, diluentes, adjuvantes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, os referidos compostos e as referidas composições são administrados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Os métodos de administração dos referidos compostos e das referidas composições incluem, mas não estão limitados a, administração intravenosa, inalação, administração oral, administração retal, parenteral, administração intravitreal, administração subcutânea, administração intramuscular, administração intranasal, administração dérmica, administração tópica, administração oftálmica, administração bucal, administração traqueal, administração bronquial, administração sublingual ou administração ótica. Os compostos proporcionados aqui, neste pedido de patente, são administrados por meio de formulações farmacêuticas conhecidas, incluindo comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios para administração retal, soluções ou suspensões estéreis para administração parenteral ou intramuscular, loções, géis, pomadas ou cremes para administração tópica, e semelhantes.

[0377] A quantidade terapeuticamente eficaz variará dependen-

do, entre outros, da doença indicada, da gravidade da doença, da idade e da saúde relativa do sujeito, da potência do composto administrado, do modo de administração e do tratamento desejado. A dosagem necessária também variará dependendo do modo de administração, da condição em particular a ser tratada e do efeito desejado.

[0378] Formas de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais acidíferos / aniônicos ou básicos / catiônicos farmaceuticamente aceitáveis. Sais acidíferos / aniônicos farmaceuticamente aceitáveis incluem, sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, dihidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobrometo, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenossulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, e trietiodeto. Sais básicos / catiônicos farmaceuticamente aceitáveis incluem, os sais de sódio, potássio, cálcio, magnésio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amônio, etanolamina, piperazina e trietanolamina.

[0379] Um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável é formado por reação da forma de base livre de um composto de Fórmula (I) com um ácido inorgânico ou orgânico adequado incluindo, mas não limitado a, ácido bromídrico, clorídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico,

acético, propiônico, fumárico, cítrico tartárico, lático, benzoico, salicílico, glutâmico, aspártico, p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, naftalenossulfônico tal como 2-naftalenossulfônico, ou hexanóico. Um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) pode compreender ou ser, por exemplo, um sal de hidrobrometo, cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formarato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartarato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenossulfonato, benzenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, naftalenossulfonato (por exemplo, 2-naftalenossulfonato) ou hexanoato.

[0380] As formas de ácido livre ou de base livre dos compostos da invenção podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou de sal de adição de ácido correspondente, respectivamente. Por exemplo um composto da invenção em uma forma de sal de adição de ácido pode ser convertido para a base livre correspondente tratando com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e semelhantes). Composto da invenção em uma forma de sal de adição de base pode ser convertido para o ácido livre correspondente tratando com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

[0381] Compostos da invenção em forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos de compostos da invenção tratando com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenila fosfina, boridreto de lítio, boridreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitri-

lo, etanol, dioxana aquosa, ou semelhantes) em 0 a 80°C.

[0382] Derivados de profármacos dos compostos da invenção podem ser preparados por meio de métodos conhecidos por aqueles com conhecimento regular da técnica (por exemplo, para detalhes adicionais vide Saulnier et al , (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; cujos ensinamentos integrais são incorporados aqui, a este pedido de patente, por meio de referência).

[0383] Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser preparados por meios conhecidos por aqueles com conhecimento regular da técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999, cujos ensinamentos integrais são incorporados aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

[0384] Os compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução oticamente ativo para formar um par de compostos diastereoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros oticamente puros. A resolução de enantiômeros pode ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, ou usando complexos dissociáveis (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Os diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidade, reatividade, etc.) e podem ser prontamente separados levando em conta estas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou por técnicas de

separação / resolução com base nas diferenças na solubilidade. O enantiômero oticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por quaisquer meios exequíveis que não resultariam em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981, cujos ensinamentos integrais são incorporados aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

[0385] Compostos de Fórmula (I) são produzidos por processos descritos aqui, neste pedido de patente, e nos Exemplos. Em determinadas modalidades, os compostos de Fórmula (I) são produzidos:

[0386] (a) opcionalmente por conversão de um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável; (c) opcionalmente por conversão de uma forma de sal de um composto da invenção para uma forma não-salina; (d) opcionalmente por conversão de uma forma não oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável; (e) opcionalmente por conversão de uma forma N-óxido de um composto da invenção para sua forma não oxidada; (f) opcionalmente por resolução de um isômero individual de um composto da invenção de uma mistura de isômeros; (g) opcionalmente por conversão de um composto não-derivado da invenção em um derivado de profármaco farmaceuticamente aceitável; e (h) opcionalmente por conversão de um derivado de profármaco de um composto da invenção para sua forma não-derivada.

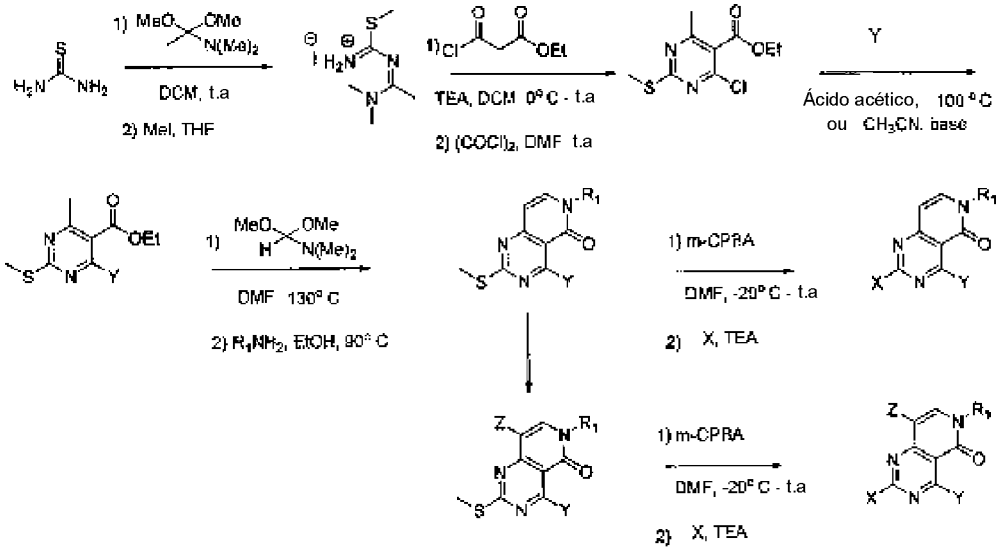
[0387] Os ensinamentos de todas as patentes, pedidos publica-

dos e referências citados aqui, neste pedido de patente, são incorporados por meio de referência em sua totalidade.

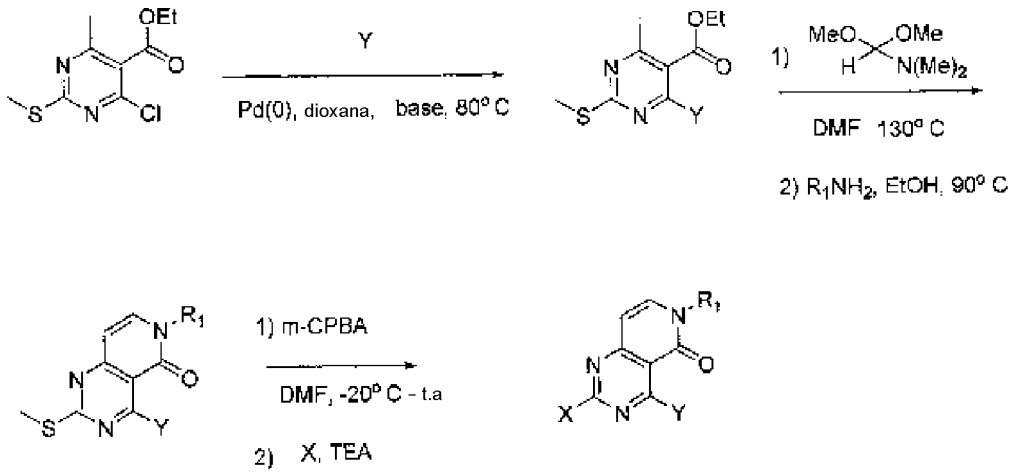
EXEMPLOS

[0388] A presente invenção é adicionalmente exemplificada pelos exemplos que se seguem que ilustram a preparação de compostos de Fórmula (I) de acordo com a invenção. Os exemplos são para fins ilustrativos somente e não se destinam, nem devem ser considerados como limitando a invenção de qualquer maneira.

Esquema 1

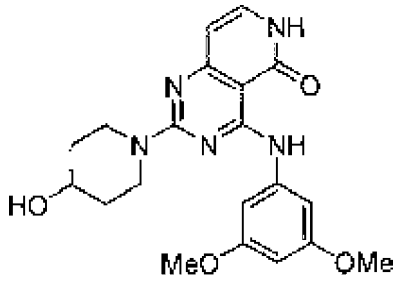


Esquema 2



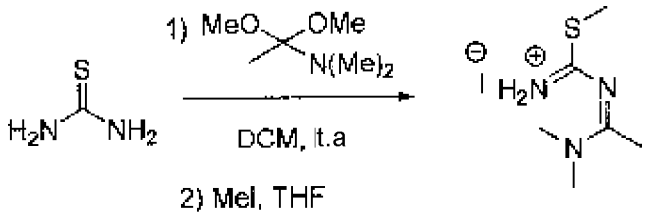
Exemplo 1

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



Composto No. 1

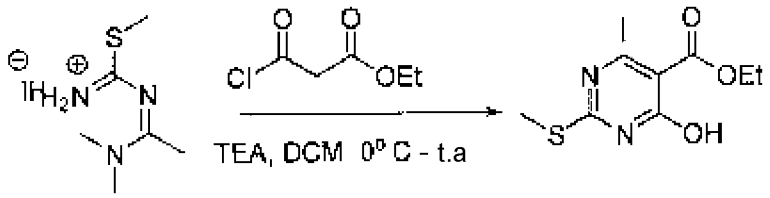
Exemplo 1a: (1-Dimetilamino-etilideno)-2-metil-isotioureia



[0389] À pasta fluida de tioureia (13,6 g, 178,6 mmol) em 130 mL de DCM foi acrescentado N, N-dimetilacetamida dimetilacetal (25 g, 187,6 mmol). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi condensada sob pressão reduzida proporcionando um resíduo laranja. Ao resíduo foi acrescentado 100 mL de THF resultando suspensão laranja. À

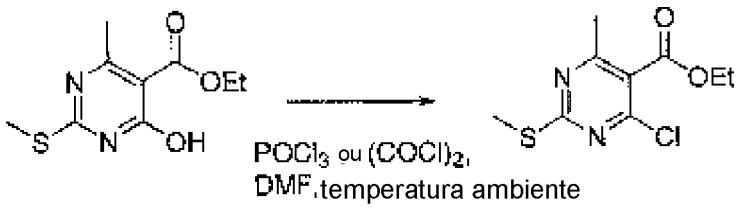
suspensão foi acrescentado iodometano (14,5 mL) sob banho de gelo, e foi aquecido até a temperatura ambiente. A mistura foi adicionalmente agitada em temperatura ambiente por 2 horas resultando precipitados. A reação foi monitorada por TLC. Os precipitados obtidos a partir da solução foram filtrados e lavados com THF a frio produzindo sólidos marrons claros (44,89 g, 87,5 %).

Exemplo 1b: Etil-4-hidróxi-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato



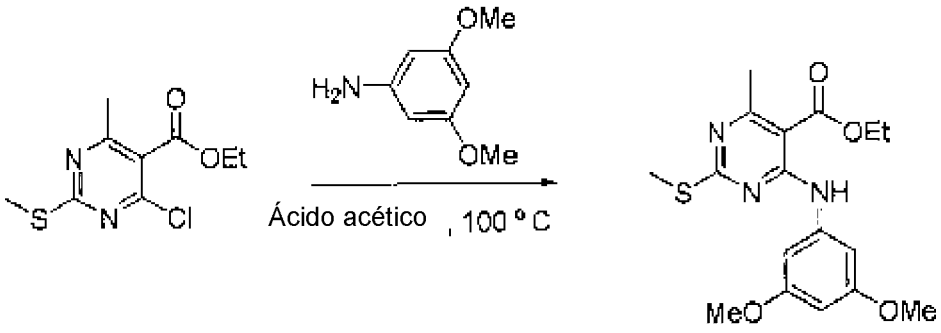
[0390] À pasta fluida de (1-dimetilamino-etilideno)-2-metil-isotioureia (25 g, 7,1 mmol) em 200 mL de DCM foi acrescentado etil-3-cloro-oxo-propionato (15,7 g, 104,5 mmol). A mistura da reação foi resfriada sob banho de gelo. À solução foi lentamente acrescentado trietilamina (30,3 mL, 220 mmol) gota a gota, e a mistura foi adicionalmente agitada em temperatura ambiente por 2 a 3 horas. A mistura da reação foi lavada com água, solução a 2 N de HCl. A camada orgânica separada foi secada sobre $MgSO_4$, condensada sob pressão reduzida produzindo resíduo amarelo. O resíduo foi recristalizado a partir de EtOAC produzindo sólidos amarelos claros (6,49 g, 33 %). MS m/z: 229,1 (M+H) +.

Exemplo 1c: 4-Cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila



[0391] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com -4-hidróxi-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila (6,49 g, 28,4 mmol) em 14 mL de $POCl_3$. À solução foi acrescentado N, N-diisopropiletilamina (1,2 mL), A mistura da reação foi agitada a 80~ 90°C por 2 horas. A mistura foi condensada sob pressão reduzida produzindo o resíduo marrom escuro. Ao resíduo foi acrescentada água gelada, em seguida diluída com DCM, e solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A camada orgânica separada foi secada sobre $MgSO_4$. O solvente foi removido por um rotavapor proporcionando produto oleoso marrom escuro (6,76 g, 96 %). MS m/z: 246,9 (M+H) +, 248,9 (isótopo).

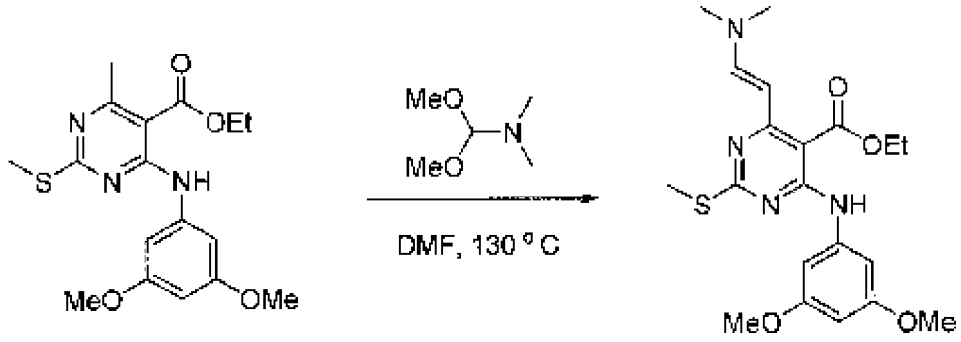
Exemplo 1d: 4-(3,5-Dimetoxifenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila



[0392] Um frasco de 200 mL RB foi carregado com 4-cloro-6-metil-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxilato de etila (2,76 g, 11,1 mmol) em 40 mL acetonitrilo. À solução foi acrescentado 3,5-dimetóxi anilina (1,784 g, 11,4 mmol), e solução concentrada de HCl (494 uL, 5,6 mmol), A mistura da reação foi agitada a 60~ 70°C por 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. Foi agitada por

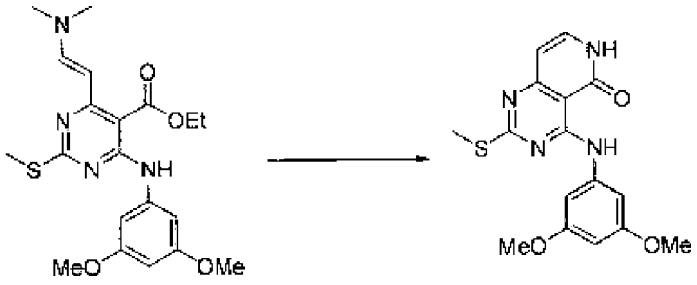
um adicional de 5 minutos. A camada orgânica separada foi secada sobre $MgSO_4$, e condensada sob pressão reduzida produzindo o resíduo. O resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrilo, secado sob pressão reduzida proporcionando sólidos amarelos descorados (2,92 g, 72 %). MS m/z: 364,1 $(M+H)^+$.

Exemplo 1e: 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidina- 5 -carboxilato de (E)-Etila



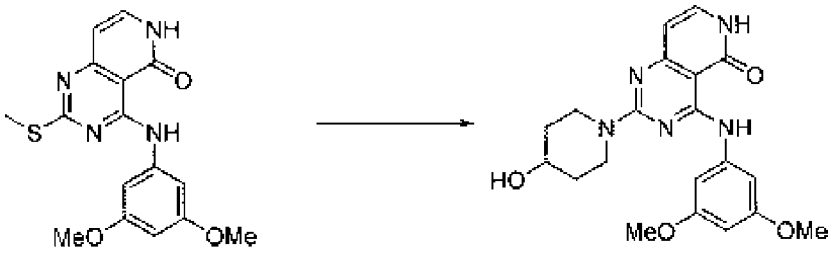
[0393] À solução de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-metil-2(metiltio) pirimidina- 5 -carboxilato de etila (2,7 g, 7,4 mmol) em 30 mL de DMF foi acrescentado N,N-dimetilformamida dimetilacetal (1,58 mL, 11,1 mmol). A mistura da reação foi agitada a 130°C por 2 horas. Depois de monitorar a reação por TLC foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida a mistura foi diluída com DCM e água. Depois de extraída três vezes por DCM da camada aquosa, a camada orgânica combinada foi secada sobre $MgSO_4$. A solução foi condensada sob pressão reduzida produzindo mistura bruta (3,16 g). A mistura foi usada para a etapa seguinte sem purificação adicional.

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



[0394] O bruto de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidina- 5 -carboxilato de (E)-etila (3.16 g) foi dissolvido em 45 mL de EtOH. À solução foi acrescentada solução a 30% de NH_4OH (5.2 mL), A mistura da reação foi agitada a 75~ 85°C por 10 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. Os sólidos formados a partir da solução foram filtrados. O filtrado foi condensado sob pressão reduzida resultando no resíduo sólido. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila. Os sólidos combinados foram secados sob pressão reduzida produzindo sólidos amarelos claros (1,47 g). MS m/z: 344,9 $(M+H)^+$.

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

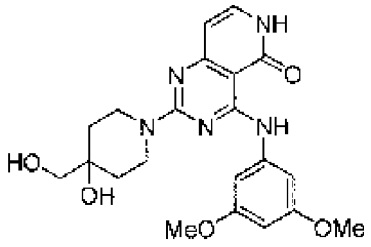


[0395] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (151 mg, 0,44 mmol) em 7 mL de DMF a -20° C. A solução foi mantida na temperatura por 30 min. À solução foi acrescentado m-CPBA (146,4 mg, 1,32 mmol) na temperatura, e adicionalmente agitada por 30 minutos enquanto sendo aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS, confirmando

o óxido correspondente. À mistura da reação foi acrescentado trietilamina (354 µL, 1,32 mmol), e 4-hidroxipiperidina (134 mg, 1,32 mmol), e agitada na temperatura por 2 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. O solvente foi removido por um rota-vapor produzindo resíduo marrom claro. Ao resíduo foi acrescentado acetonitrilo (10 mL) proporcionando o composto do título 4-(3, 5-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il) pirido[4,3,-*d*]pirimidin-6(6H)-ona (131 mg, 75%). MS m/z: 398 $(M+H)^+$.

Exemplo 2

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



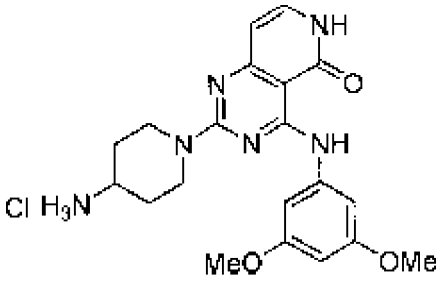
Composto No. 2

[0396] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metila thio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,32 mmol) em 7 mL de DMF a -20° C. A solução foi mantida na temperatura por 30 minutos. À solução a frio foi acrescentado m-CPBA (148 mg, 0,60 mmol) na temperatura, e adicionalmente agitada por 30 min enquanto sendo aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS, confirmando o óxido correspondente. À mistura da reação foi acrescentado trietilamina (83 µL, 0,6 mmol), e 4-hidroxipiperidina-4 carboxilato de metila (96 mg, 0,60 mmol), e agitada na temperatura por 2 horas. A reação foi monitorada

por LC-MS. O solvente foi removido por um rotavapor produzindo sólido amarelo claro, 1-(4-hidróxi-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metila (57 mg, 63%). Foi dissolvido em 8 mL de THF a seco em um vaso de reação de 20 mL. À mistura foi acrescentado 1,0 M de DIBAL em tolueno (1,95 mL, 1,95 mmol) a 0°C. Foi agitada na temperatura por 2 horas. A mistura da reação foi extinta com 20 mL de MeOH. Os solventes foram removidos por um rotavapor produzindo um resíduo amarelo claro. O resíduo foi redissolvido na mistura de MeOH e DCM produzindo os precipitados brancos. Eles foram filtrados e o filtrado foi condensado sob pressão reduzida proporcionando o pó branco, o composto do título, (26 mg, 24 %). MS m/z: 458 $(M+1)^+$.

Exemplo 3

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

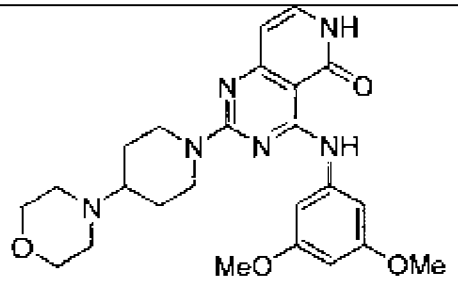
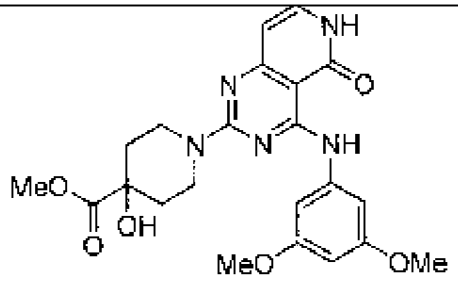


Composto No. 3

[0397] O composto do título (Composto 3; MS m/z: 398 $(M+H)^+$) foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (40 mg, 0,29 mmol) e 4-(boc-amino) piperidina e tratando com 4 N de HCl em dioxana (17 mg).

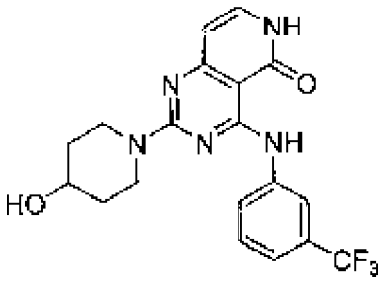
[0398] Os compostos de 4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(amino

substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(3,5 Dimetoxifenilamino)-2-(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 1g.

NO.	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
4		4-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	467
5		4-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido [4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidroxi piperidina-4-carboxilato de metila	456

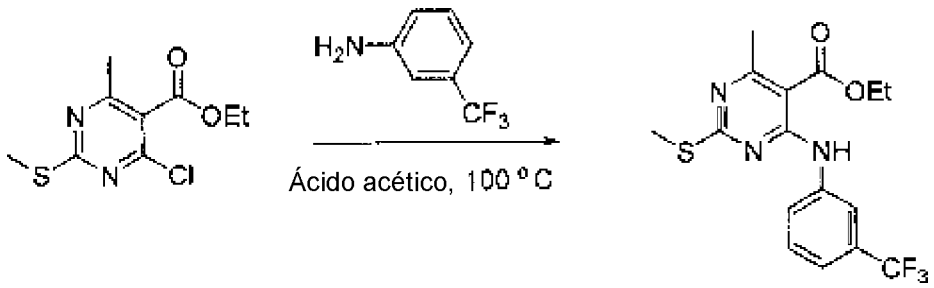
Exemplo 6

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



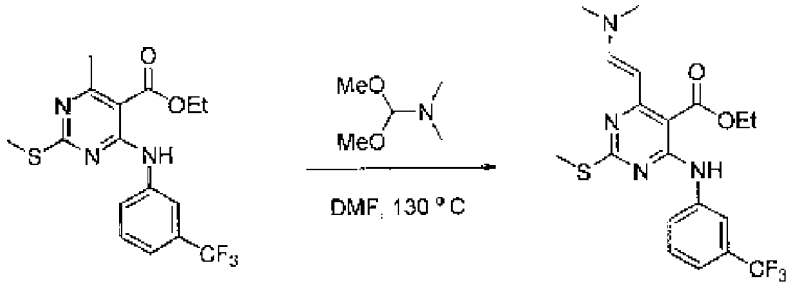
Composto No. 6

Exemplo 6a: 4-Metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirimidina-5-carboxilato de etila



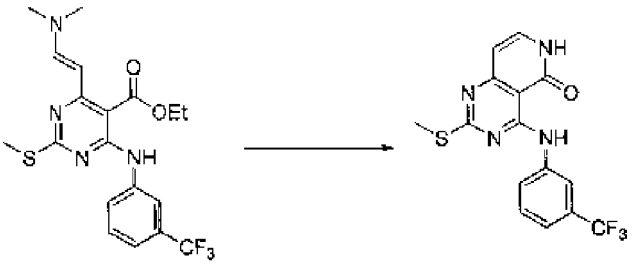
[0399] O composto do título (; MS m/z: 372,2 (M+H) +) foi preparado conforme descrito no exemplo 1d iniciando a partir de 4-cloro-6-metil-2-(metila thio)pirimidina-5-carboxilato de etila (1,2 g, 4,86 mmol) e 3-(trifluorometil) anilina (611 uL, 4,86 mmol) e continuando até a reação produzir sólidos marrons escuros (4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidina-5-carboxilato de etila (1,76 g, 97,4 %)). .

Exemplo 6b: (E)-Etila 4-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidina-5 -carboxilato



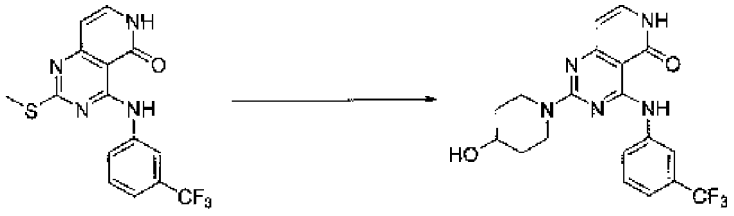
[0400] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1e iniciando a partir de 4-metil-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidina-5-carboxilato de etila 1,76 g (4,74 mmol) e N, N-dimetila formamida dimetilacetal (947 uL, 7,1 mmol) e continuando até a reação produzir o composto do título bruto. Este foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

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



[0401] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1f iniciando a partir de (E)-etila 4-(2-(dimetilamino) vinil)-2-(metiltio)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidina-5-carboxilato e solução a 30% de NH_4OH e continuando até a reação produzir sólidos marrons, 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (912 mg). MS m/z: 353,1 (M+H) +.

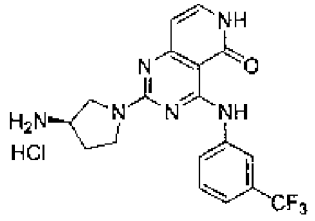
[0402] Exemplo 6d: 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidina-5(6H)-ona



[0403] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2- (metiltio)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) e 4-hidroxipiperidina para produzir o composto do título (73 mg) como sólidos brancos. MS m/z: 406 (M+H) +, ^{1}H RMN (300 MHz,), δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 4H), 3,76 - 3,78 (m, 1H), 4,26 - 4,28 (m, 4H), 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,68 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Exemplo 7

Síntese de cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-d| pirimidin-5(6H)-ona

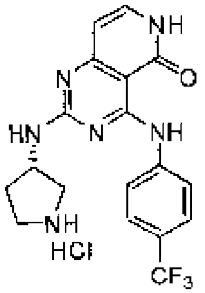


Composto No. 7

[0404] O composto do título (Composto No. 7) foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d|pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,28 mmol) e (R)-(+)-(Boc-amino)pirrolidina (107 mg, 0,57 mmol) (93 mg, 93%) e tratando com HCl a 4 N em dioxana. MS m/z: 405. 2 $(M+1)^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,46 (d, 9 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 7,94 - 7,52 (m, 3H), 6,75 (d, 36,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 5H), 2,40 - 2,09 (m, 2H).

Exemplo 8

Síntese de (5-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-trifluorometilamino)pirido [4,3 -djpirimidin-5(6H)-ona

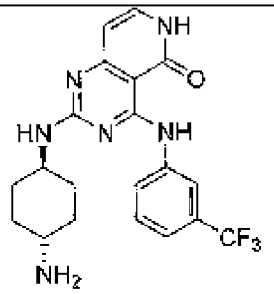
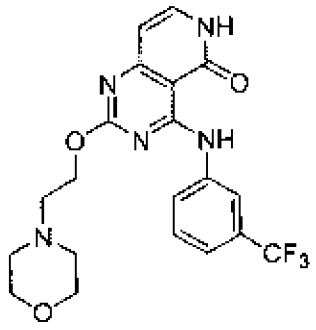


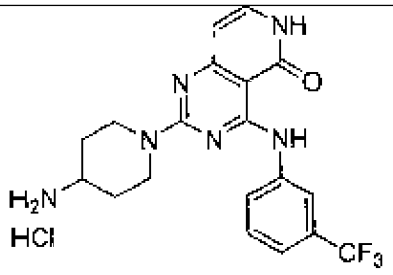
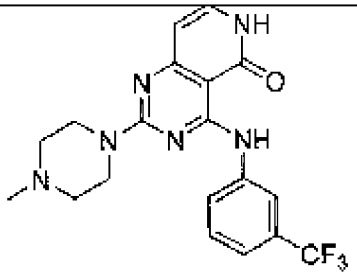
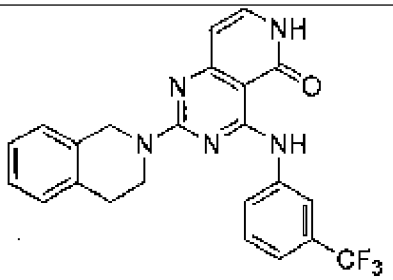
Composto No. 8

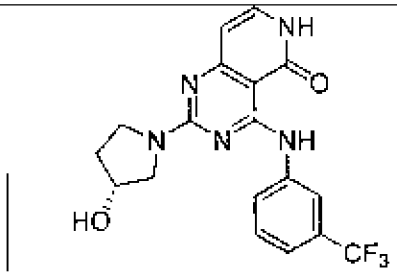
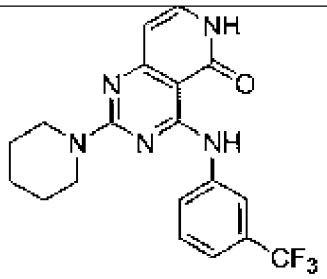
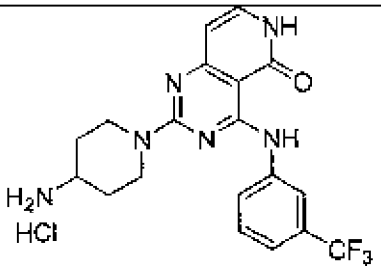
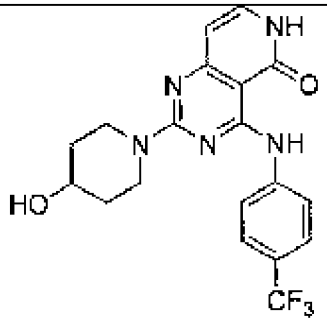
[0405] O Composto No. 8 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2-(metiltio)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

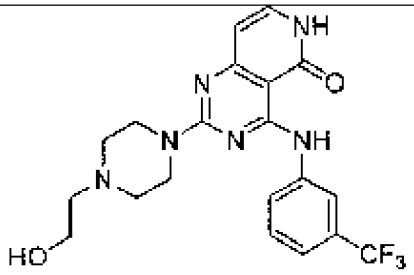
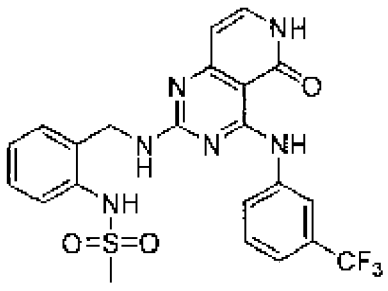
(160 mg, 0,45 mmol) e (S)-(-)-1-boc-3-aminopirrolidina (167 mg, 0,90 mmol) e tratado com HCl a 4 N em dioxana para produzir o composto do título (110 mg, 57 %). MS m/z: 391 $(M+1)^+$.

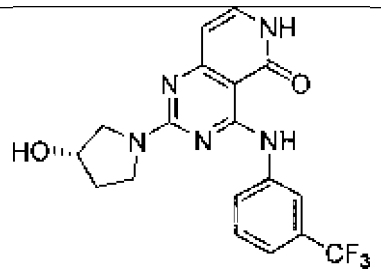
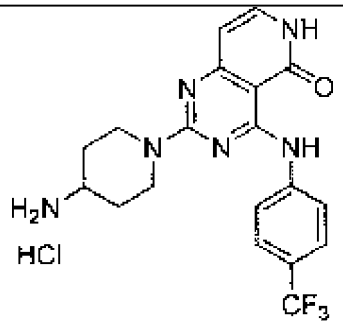
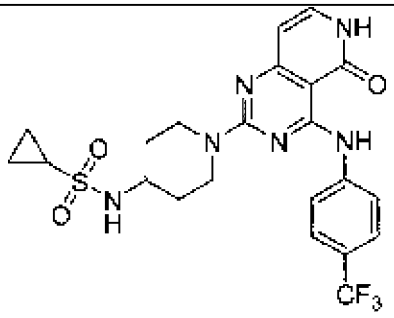
[0406] Os compostos de 4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(amino substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 6d.

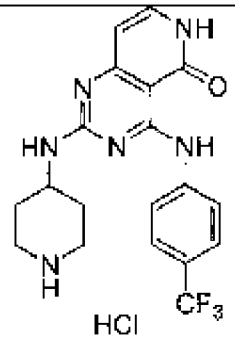
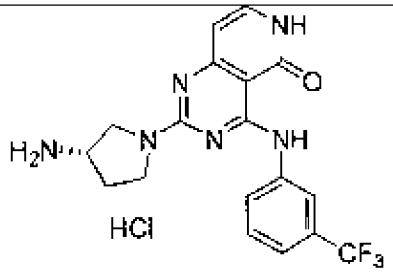
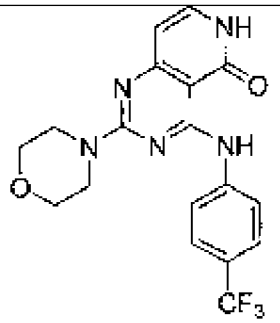
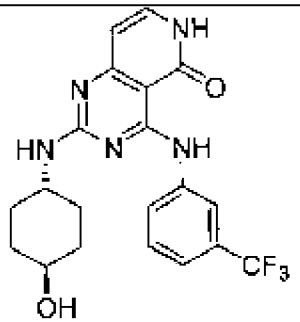
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
9		2-(1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
10		2-(2-morfolinoetóxi)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino) piri-do[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona12,11 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,30 Hz, 1H), 7,61~ 7,57 (m,	436

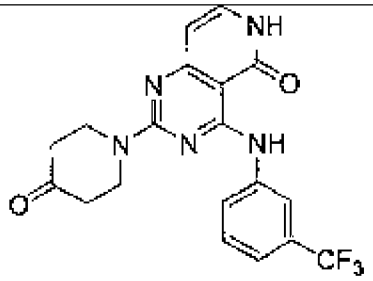
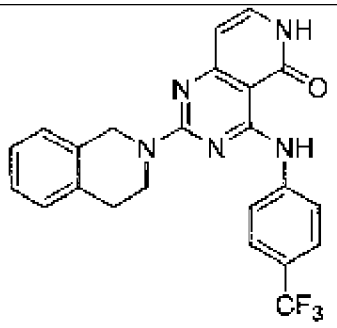
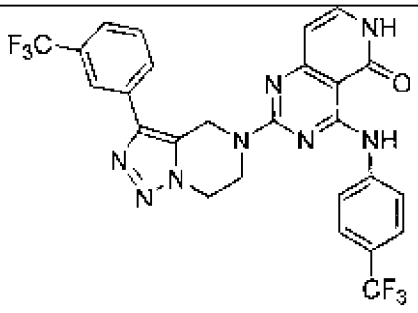
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		1H), 7,43~ 7,40 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,55~ 3,47 (m, 4H), 2,45~ 2,39 (m, 4H)	
11		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
12		2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(3-trifluorometil) feni-lamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
13		2-(3,4-di-hidroisoquinolin-2-(H)-1-il)-4-(3-trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	438

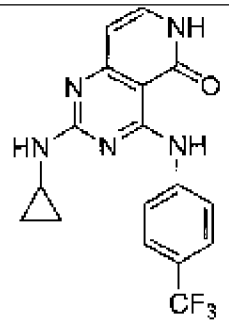
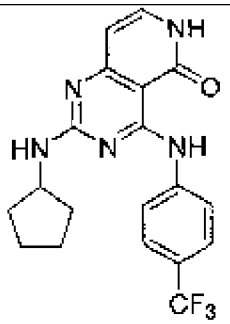
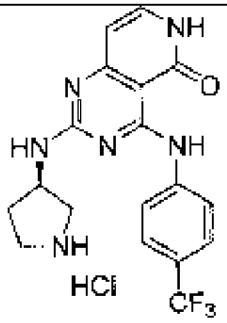
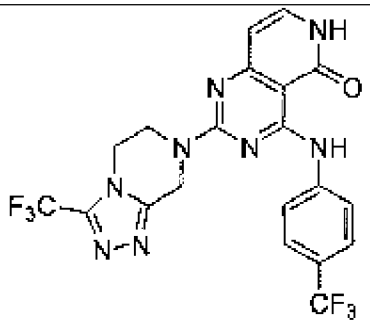
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
14		(R)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	392
15		2-(piperidin-1-il)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	390
16		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
17		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405

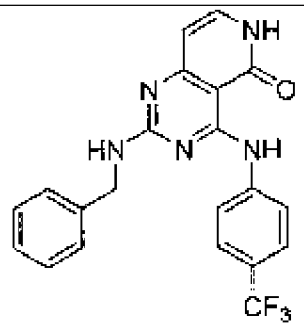
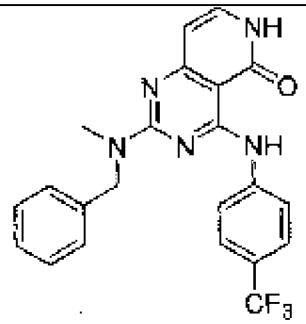
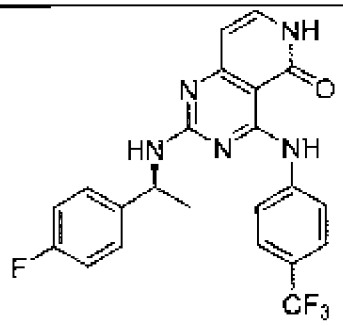
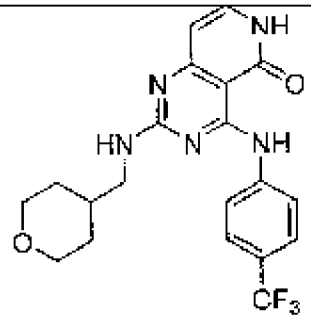
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
18		2-(4-(2-hidroxie-til)piperazin-1-il)-4-(3-trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona12,11)s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,68 (3, J = 6,30 Hz, 1H), 7,61 ~ 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,40 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,55 - 3,47 (m, 4H), 2,45 - 2,39 (m, 4H)	435
19		N(2-((5-oxo-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilami-no)meti)feni)metanossulfonamida	505

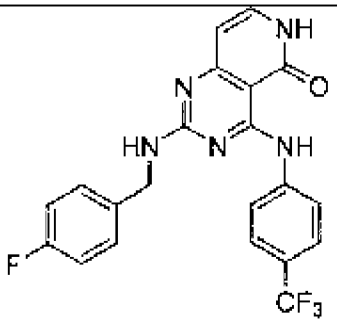
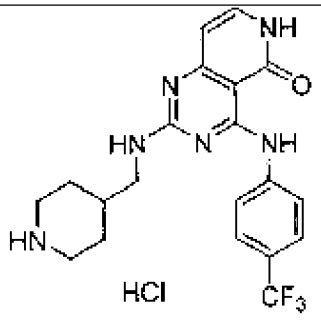
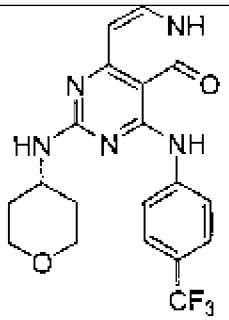
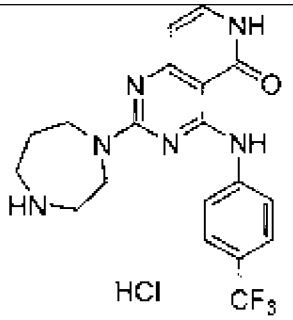
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		12,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 ~ 7,20 (m, 8H), 6,54 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,89 (s, 3H)	
20		(S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	392
21		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
22		N-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclopropanossulfo	509

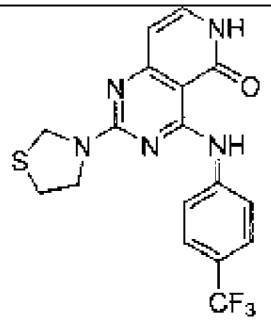
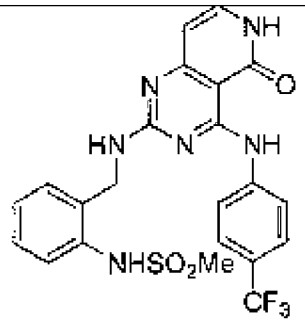
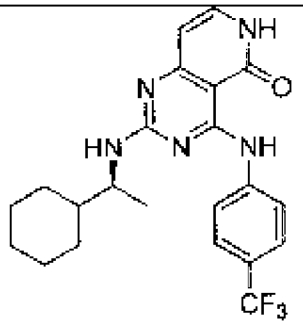
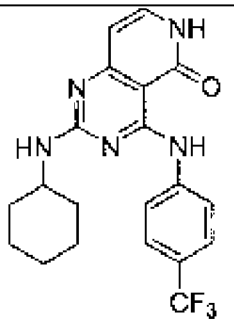
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		namida	
23		cloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
24		cloridrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	391
25		2-morfolino-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	392
26		2-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	420

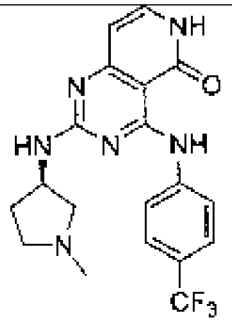
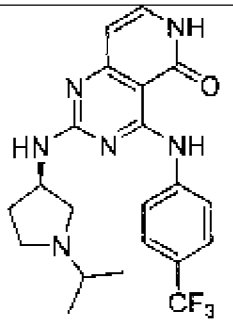
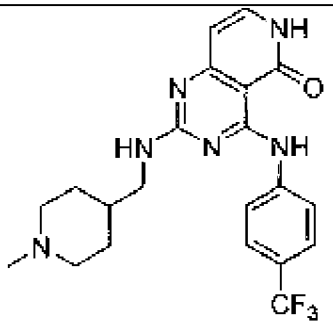
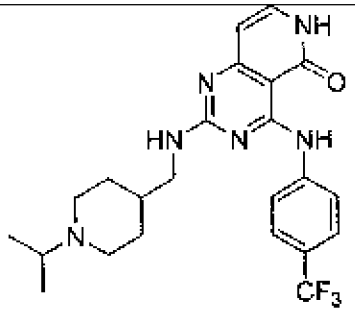
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
27		2-(4-oxopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	404
28		2-(3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	438
29		2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	573

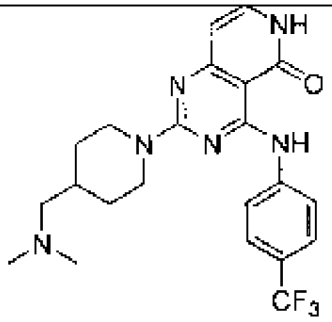
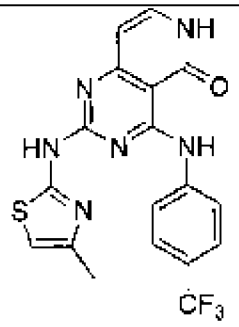
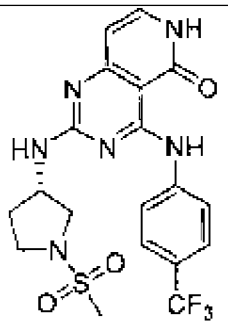
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
30		2-(ciclopropilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	362
31		2-(ciclopentilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	390
32		cloridrato de (R)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	391
33		2-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido	497

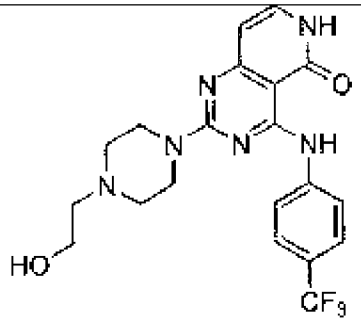
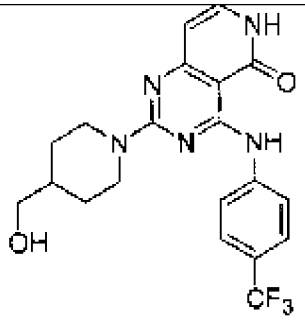
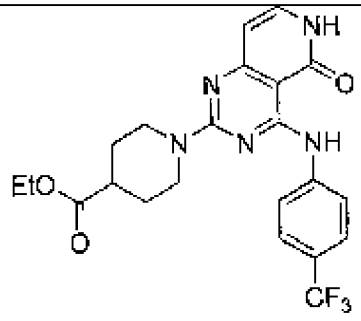
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	
34		2-(benzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	412
35		2-(benzil(metil)amino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	426
36		(S)-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	444
37		2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-	420

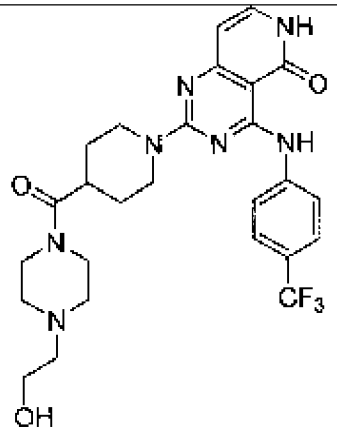
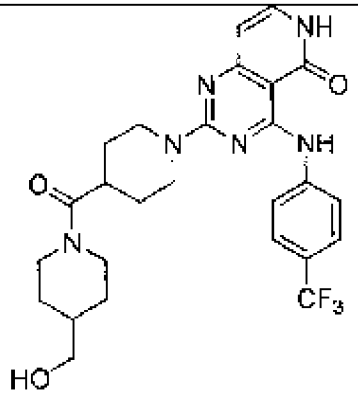
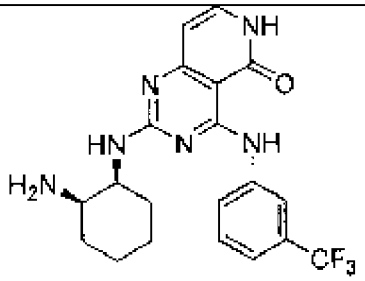
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		5(6H)-ona	
38		2-(4-fluorobenzilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	430
39		cloridrato de 2-(piperidin-4-ilmetilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
40		2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	406
41		2-(1,4-diazepan-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-	405

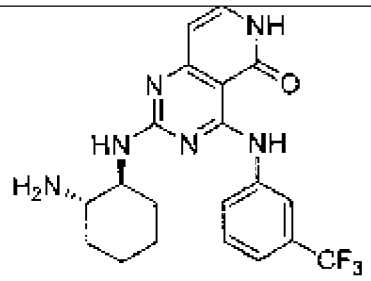
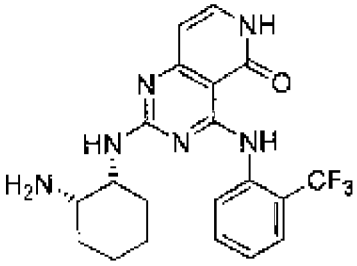
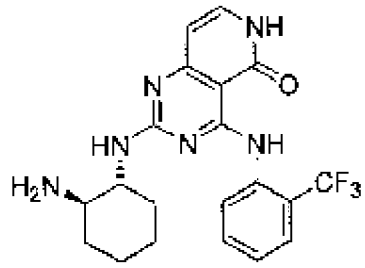
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		5(6H)-ona	
42		2-(tiazolidin-3-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	394
43		N-2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil) metanossulfonamida	505
44		(S)2-(1-ciclo-hexiletilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	432
45		2-(ciclo-hexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	404

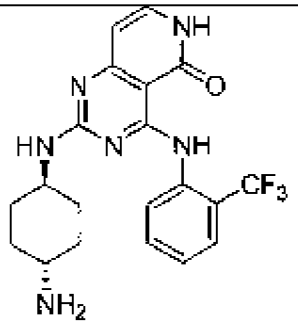
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
46		(R)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	405
47		(R)-2-(1-isopropilpirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	433
48		2-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	433
49		2-((1-isopropilpiperidin-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-	461

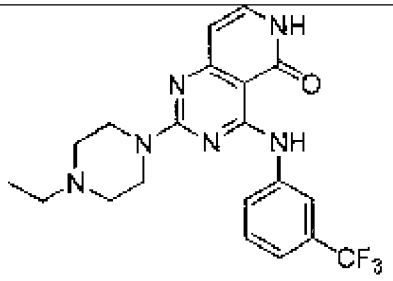
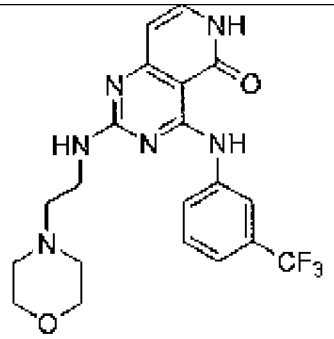
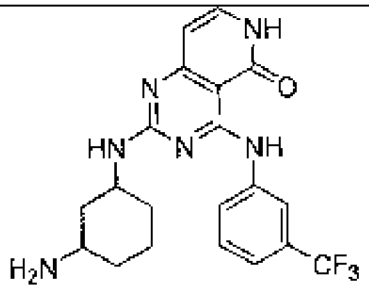
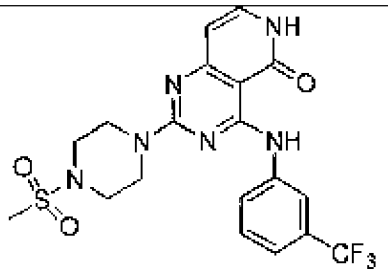
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		5(6H)-ona	
50		2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	447
51		2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
52		(S)-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino) -4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	469

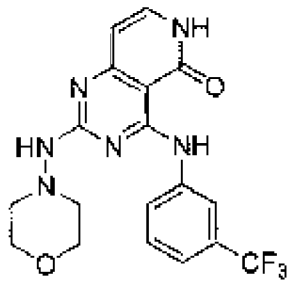
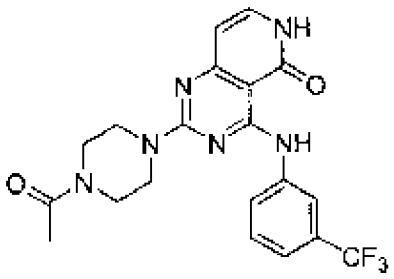
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
53		2-(4-(2-hidroxie-til)piperazin-1-il)-4-(4-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	435
54		2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	420
55		1-(5-oxo-4-(4-(trifluorome-til)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etila	462

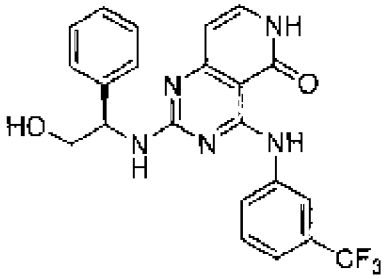
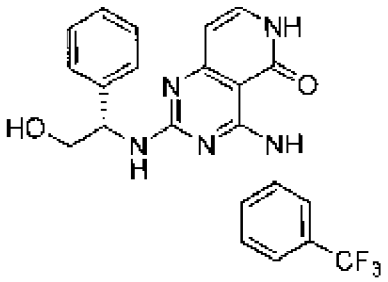
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
56		2-(4-(4-(2-hidroxie-til)piperazina-1-carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	546
57		2-(4-(4-(hidroxime-til)piperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	531
58		2-((1S,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419

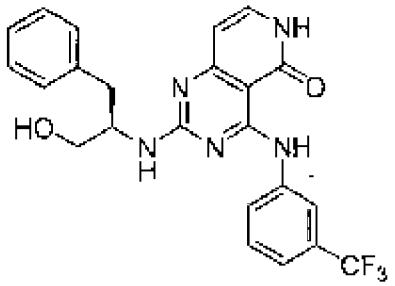
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
59		2-((1S,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
60		2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,0 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 3,1 (m, 1H), 1,77 (br s, 2H), 1,55 (br s, 5H), 1,32 (br s, 2H)	419
61		2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorome-til)fenilamino)pirido	419

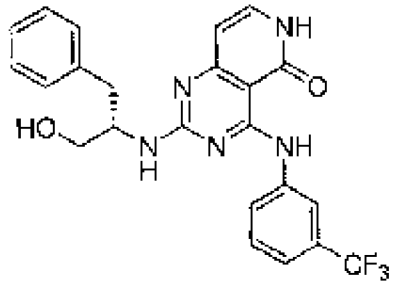
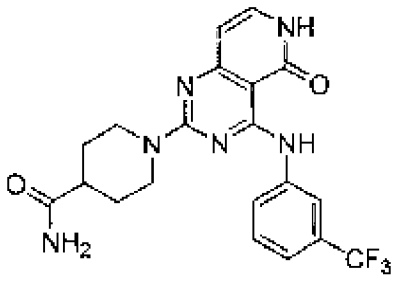
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,2 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,0 (br d, 2H), 1,69 (br d, 2H), 1,27 - 1,17 (br, 5H)	
62		2-((1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorome-til)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,0 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 5H), 1,32 - 1,19 (m, 5H)	419

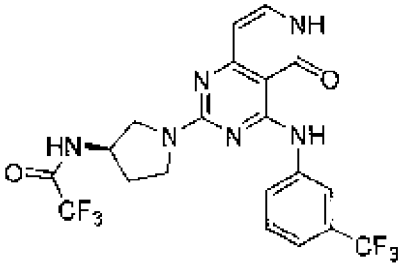
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
63		2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
64		2-(2-morfolinoetilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	435
65		2-(3-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	419
66		2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	469

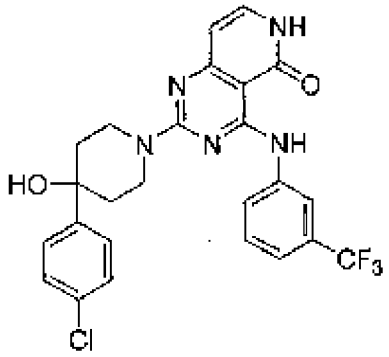
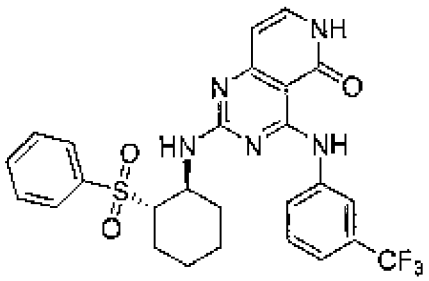
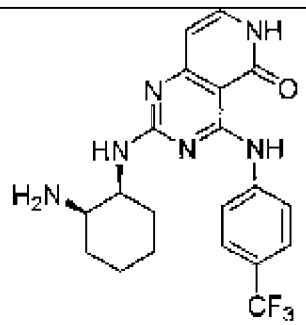
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
67		2-(morfolinoamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,12 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 6,20 - 6,17 (d, 1H), 4,12 (s, 4H), 2,73 (m, 4H)	407
68		2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,14 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,63 ~ 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,50, 1H), 6,20 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 3,84 (d, J =	433

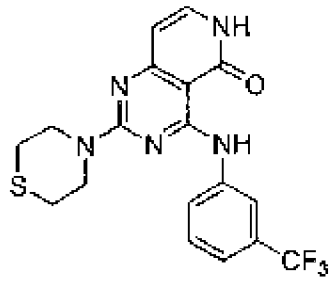
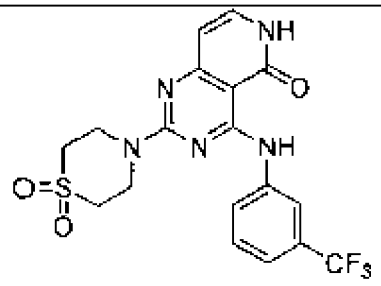
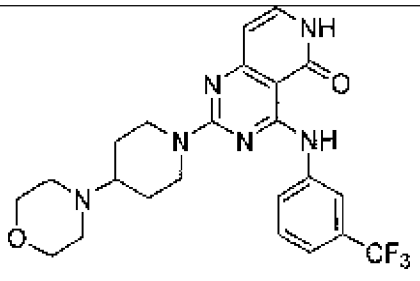
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		2,13 Hz, 4H), 3,54 (s, 4H), 2,06 (s, 3H)	
69		(R)-2-(2-hidróxi-1-feniletilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84 ~ 7,76 (m, 2H), 7,66 ~ 7,48 (m, 2H), 7,43 ~ 7,17 (m, 6H), 6,11 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,09 ~ 4,04 (m, 1H), 3,73 ~ 3,46 (m, 1H)	442
70		(S)-2-(2-hidróxi-3-feniletilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,80, 1H), 7,91 ~	442

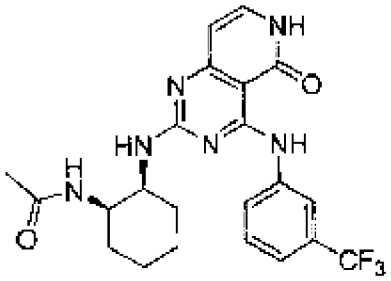
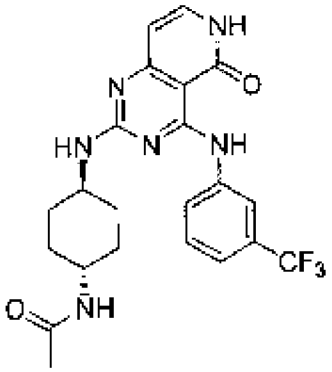
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		7,82 (m, 4H), 7,66 ~ 7,19 (m, 4H), 6,11 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 5,25 ~ 5,23 (m, 1H), 5,07 ~ 4,90 (m, 1H), 4,16 ~ 4,12 (m, 2H), 3,65 ~ 3,51 (m, 1H)	
71		(R)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,83 (d, J = 10,00 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 10,40 Hz, 1H), 7,46 ~ 7,12 (m, 6H), 6,05 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,49 ~ 3,29 (m, 2H), 2,97 ~ 2,85 (m, 1H), 2,78 (d, J = 6,90 Hz, 1H)	456

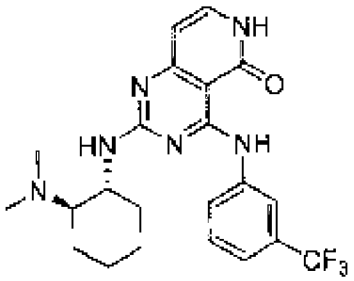
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
72		(S)-2-(1-hidróxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,14 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,83 ~ 7,73 (m, 2H), 7,57 (t, J = 15,90 Hz, 1H), 7,47 ~ 7,09 (m, 4H), 6,05 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 4,22 ~ 4,20 (m, 1H), 2,97 ~ 2,85 (m, 3H), 2,76 ~ 2,73 (m, 2H)	456
73		1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxamida 12,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 ~ 7,56 (m, 1H),	432

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		7,51 ~ 7,38 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,17 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,02 (t, J = 12,90 Hz, 1H), 2,45 ~ 2,40 (m, 4H), 1,80 ~ 1,56 (m, 4H)	
74		(R)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-oxo-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida 12,24 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 6,21 - 6,17 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 4H), 2,07 - 2,04 (m, 2H)	487

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
75		2-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,13 (s, 1H), 8,66 (s 1H), 7,88 - 7,83 (m, 4H), 7,62 - 7,38 (m, 5H), 6,19 - 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 3,14 - 3,11 (m, 6H), 2,15 - 2,05 (m, 2H)	516
76		2-((1S,2S)-2-(fenilsulfonil)ciclo-hexilamino-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	544
77		2-((1S,2R)-2-aminociclo-hexilamino-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido	419

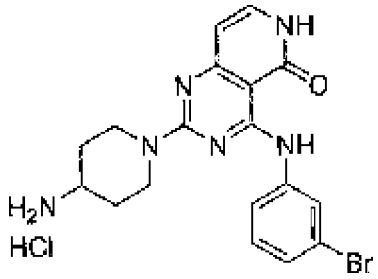
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	
78		2-tiomorfolino-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,12 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 6,20 - 6,17 (m, 1H), 4,12 (s 4H), 2,73 (m, 4H)	408
79		2-(4-sulfonilpirido)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	440
80		2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	475

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
81		N-((1R,2S)-2-5-oxo-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida 12,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 6,38 - 6,35 (d, J = 6,9, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 8H), 1,96 (s, 2H)	461
82		N-((1R,4R)-4-5-oxo-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida 12,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 - 7,55 (m, 6H), 6,35 (s, 1H), 3,49	461

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		(s, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 4H), 1,78 - 1,74 (m, 4H)	
83		2-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 12,33 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,06 - 6,03 (d, J = 6,9Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,15 (m, 7H), 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,78 (m, 5H)	447

Exemplo 84

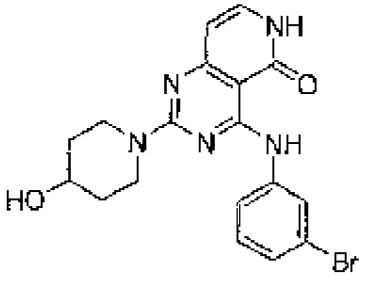
Síntese de cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6G)-ona

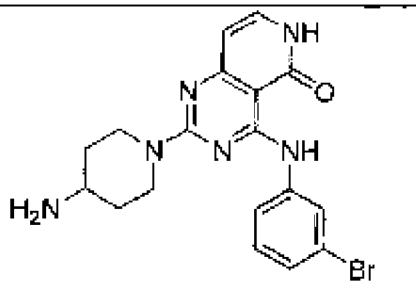
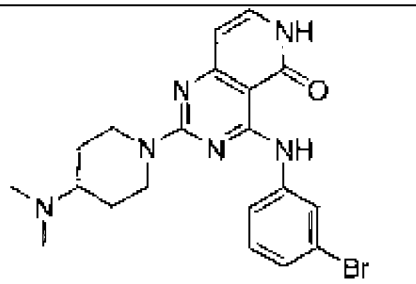
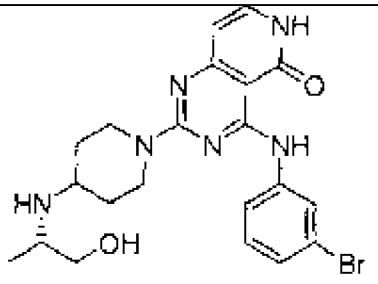


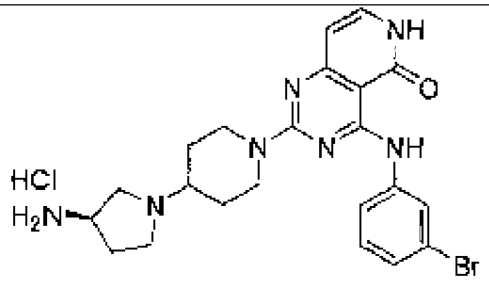
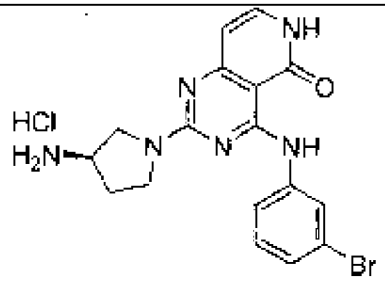
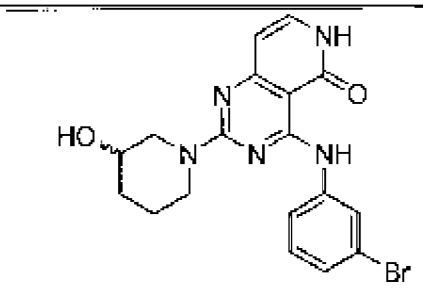
Composto No. 84

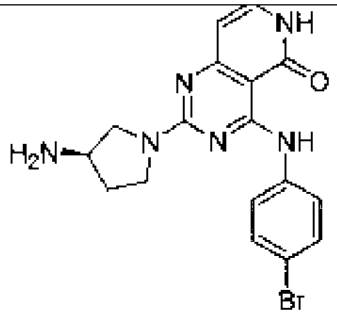
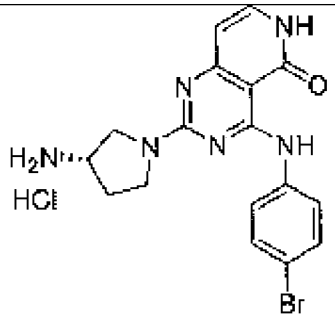
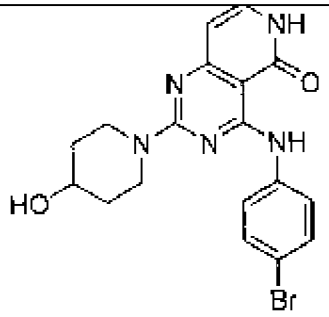
[0407] O Composto 84 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2-(metiltio)-4-(3-bromofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (80 mg, 0,23 mmol) e 4-(boc-amino) piperidina (70 mg, 0,35 mmol) e tratando com 4 N de HCl em dioxana para produzir o composto do título (15 mg, 15%). MS m/z: 405, 2 $(M+1)^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,12 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,08 - 0,87 (m, 7H).

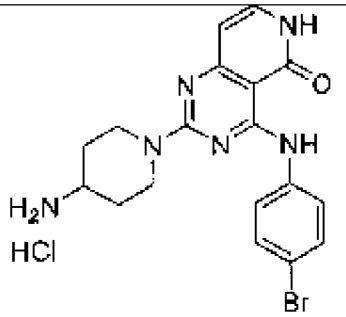
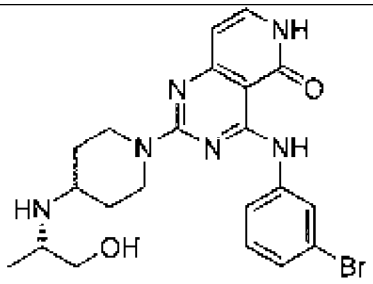
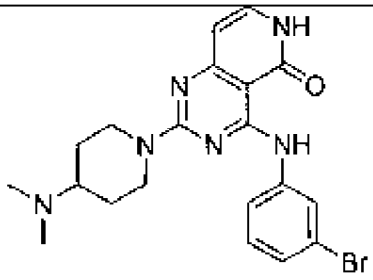
[0408] Os compostos de 4-(3-bromofenilamino)-2-(amino substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(3-bromofenilamino)-2-(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 84.

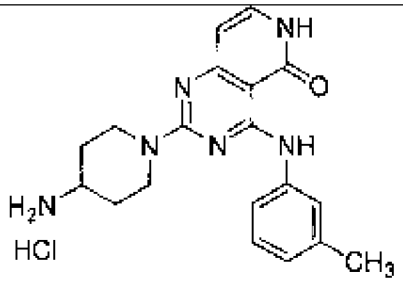
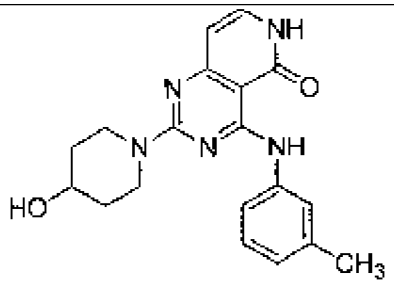
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
85		4-(3-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-	417

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		5(6H)-ona	
86		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3- bromo-fenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	416
87		4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilami-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	444
88		(S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(1-hidroxipropan-2-ilami-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	474

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
89		cloridrato de (R)-2-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-4-(3-bromofenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	485
90		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(3-bromofenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	422
91		4-(3-bromofenilamino)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	417

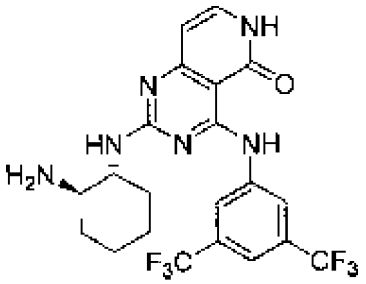
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
92		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	402
93		cloridrato de (S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-bromofenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	402
94		4-(4-bromofenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	417

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
95		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(4-bromo fenilamino) piri-do[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	416
96		(S)-4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(1-hidroxipropan-2-ilami-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473
97		4-(3-bromofenilamino)-2-(4-(dimetilami-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	443

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
98		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	351
99		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	352

Exemplo 100

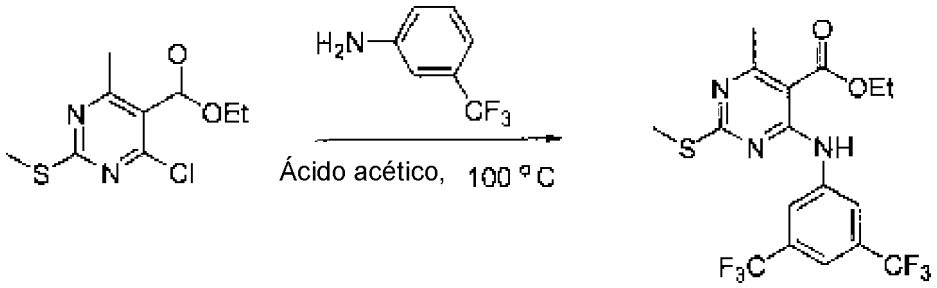
Síntese de 2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Composto No. 100

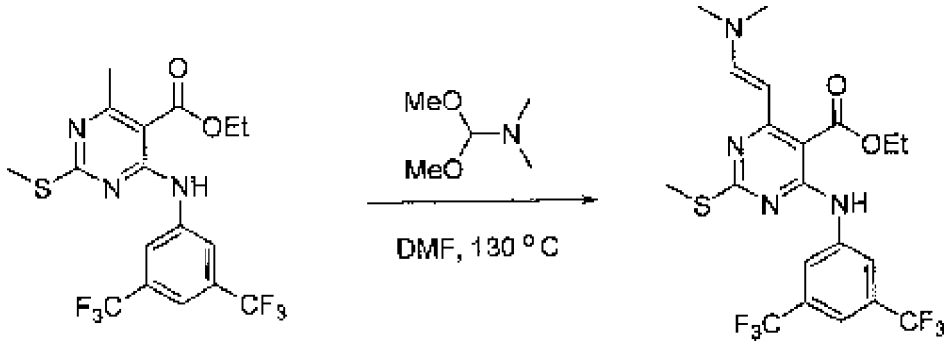
Exemplo 100a: 4-(3,5-bis(Trifluorometil)fenilamino)-6-metil-2-

(metiltio) pirimidina-5-carboxilato de etila



[0409] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d iniciando a partir de 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila (1,2 g, 4,86 mmol) e 3,5-bis (trifluorometil) anilina (777 uL, 4,86 mmol) e continuando até a reação produzir os sólidos marrons, composto do título 4-(3, 5-bis(trifluorometil)fenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila (1,53 g, 70,2 %). MS m/z: 440,1 (M+1) +.

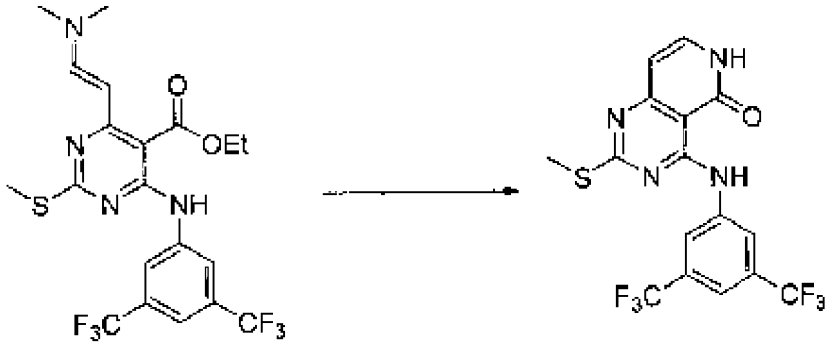
Exemplo 100b: 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-6-(2-(dinietilamino)vinil)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de (E)-Etila



[0410] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1e iniciando a partir de 4-(3,5-bis (trifluorometil)fenilamino)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila (1,52 g, 3,6 mmol) e N,N-dimetilformamida dimetilacetal (743 uL, 5,2 mmol) e continuando até a reação produzir o composto do título bruto (E)-etila 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-

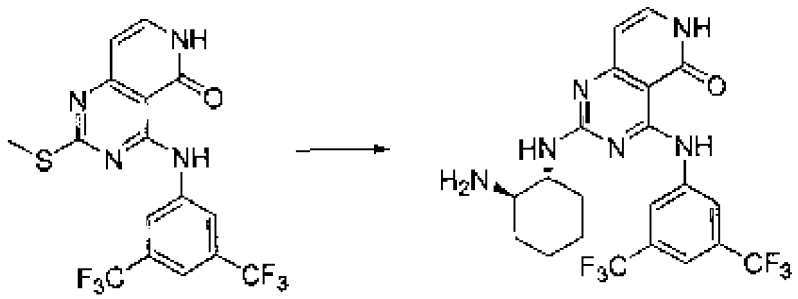
(metila thio)pirimidina-5-carboxilato. O composto resultante foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional.

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



[0411] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1f iniciando a partir de (E)-etila 4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxilato e solução aquosa de NH_4OH e continuando até a reação produzir sólidos amarelos descorados, composto do título (537 mg). MS m/z: 421,1 $(M+1)^+$.

Exemplo 100d: 2-((1R, 2R)-2-amino ciclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

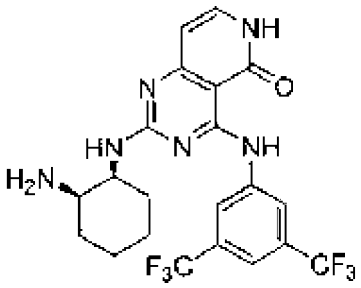


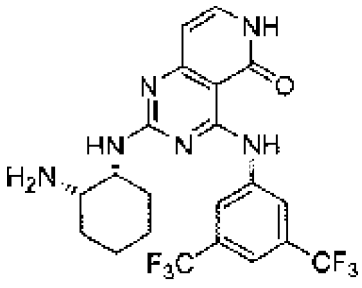
[0412] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (100 mg, 0,24 mmol) e (±)-trans-1,2-

diamino ciclo-hexano e continuando até a reação produzir o composto do título, 2-((1R, 2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-is(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona. MS m/z: 487 $(M+1)^+$ ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 - 1,97 (m, 10H), 6,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,76 (m, 4H), 8,47 (s, 2H), 12,49 (s, 1H).

Exemplo 101

Síntese de (2-((1R, 2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona com (2-((1S, 2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona



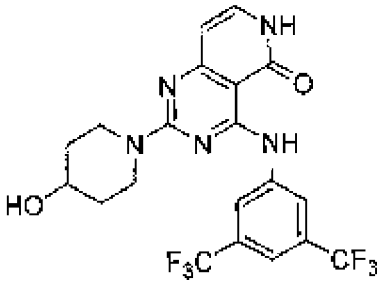


Composto No. 101

[0413] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2d iniciando a partir de 2- (metiltio)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 100 mg (0,26 mmol), (1R, 2S)-2-aminociclo hexilamina e continuando até a reação produzir sólidos brancos, o composto do título, (2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (92 mg, 77,4 %). MS m/z: 419,3 $(M+H)^+$.

Exemplo 102

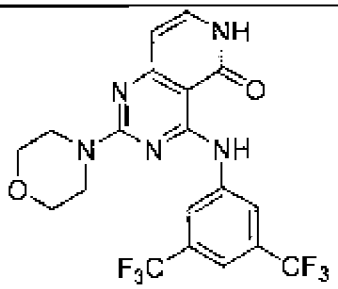
Síntese de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3- d] pirimidin-5(6H)-ona

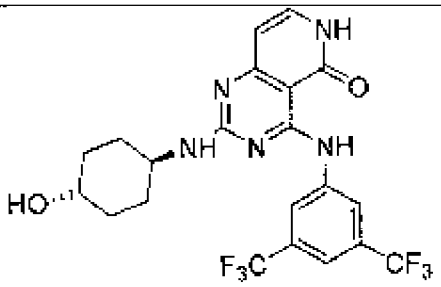
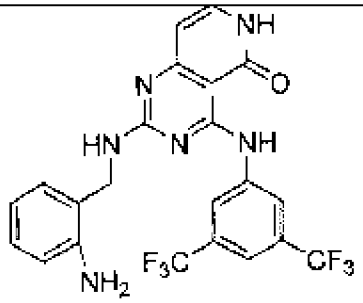
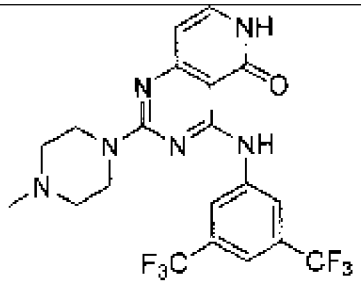


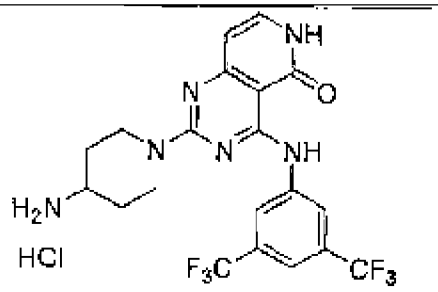
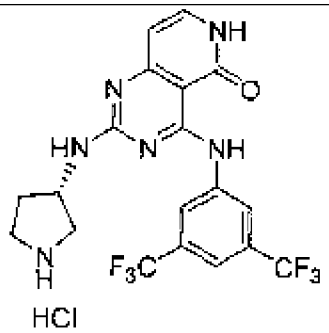
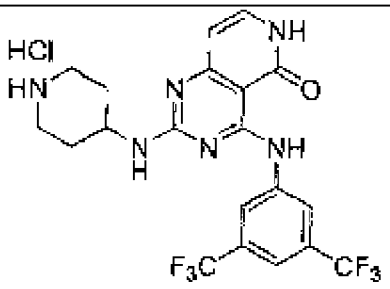
Composto No. 102

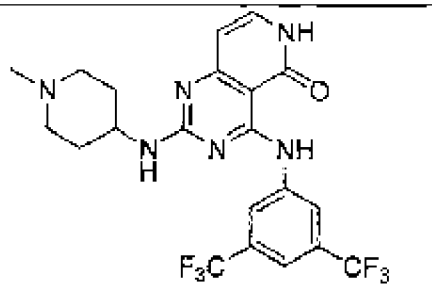
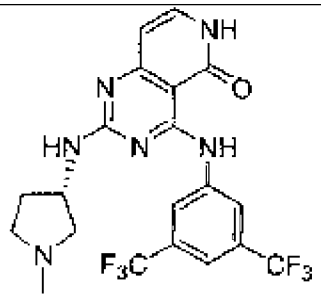
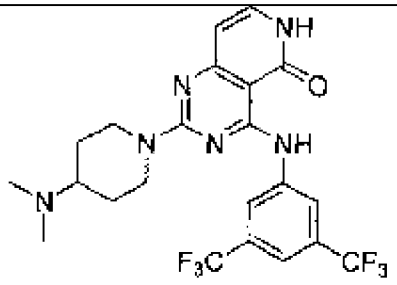
[0414] O Composto No. 102 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,17 mmol) e 4-hidróxi piperidina (20,6 mg, 0,2 mmol) e continuando até a reação produzir sólidos marrons claros do Composto No. 102 (60 mg, 76 %). MS m/z:, 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 474.1 (M+1) $^{+}$, 12,27 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,24 (b, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

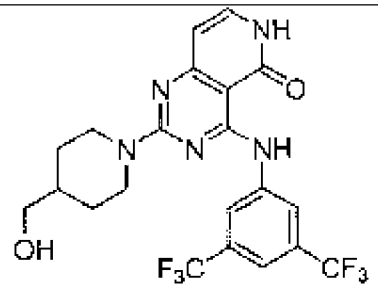
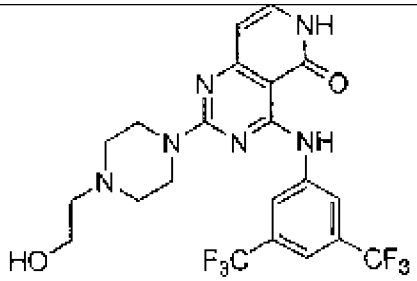
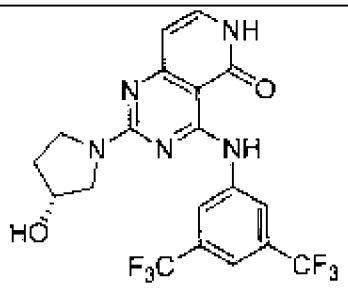
[0415] Os compostos de 4-(3,5-bis-(trifluorometil)fenilamino)-2-(amino substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino) -2-(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 100d.

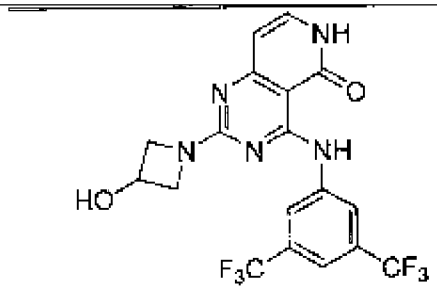
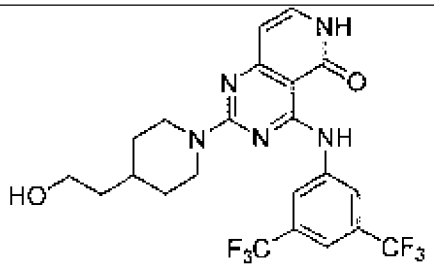
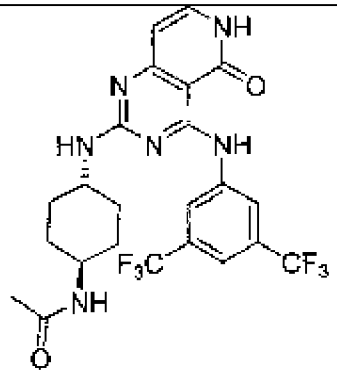
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
103		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-morfolinopiri-do[4,3-	460

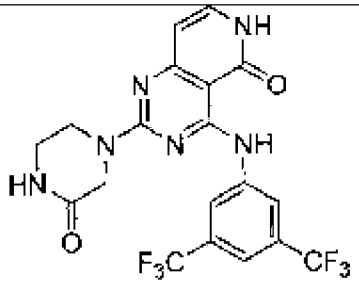
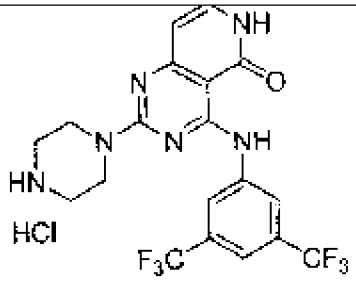
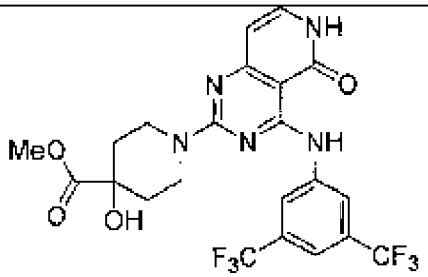
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		d]pirimidin-5(6H)-ona	
104		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino) piri-do[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	488
105		2-(2-aminobenzilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	495
106		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473

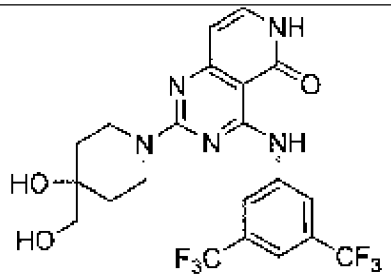
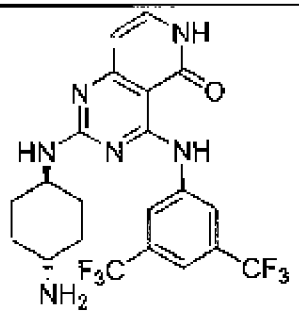
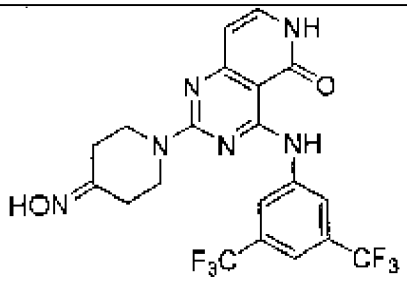
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
107		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473
108		cloridrato de (S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	459
109		cloridrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
110		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(1-metilpiperidin-4-ilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	487
111		(S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(1-metilpirrolidin-3-ilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473
112		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(dimetilami-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	501

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
113		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	488
114		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxie-til)piperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	503
115		(R)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	460

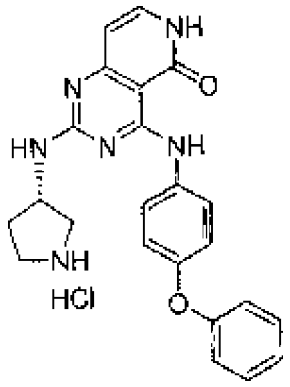
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
116		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	446
117		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(2-hidroxie-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	502
118		N-((1r,4r)-4-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida	529

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
119		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(3-oxopiperazin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	473
120		cloridrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperazin-1-il) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	495
121		1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)-4-hidróxi piperi-dina-4-carboxilato de metila	532

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
122		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximeti) piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	504
123		2-((1R, 4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino) piridо[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	487
124		4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroxiimi-no)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	487

Exemplo 125

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

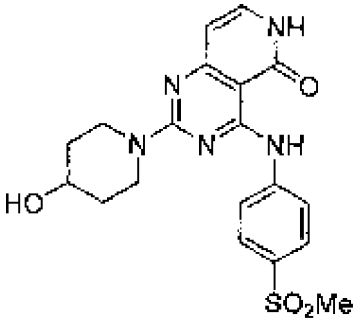


Composto No. 125

[0416] O Composto No. 125 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2- (metiltio)-4-(4-fenoxi fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (87 mg, 0,23 mmol) e (S)-(-)-1-boc-3 -amino pirrolidina (129 mg, 0,69 mmol) e tratando com 4 N de HCl em dioxana continuando até a reação produzir o composto do título (54 mg, 52 %). MS m/z: 415 $(M+1)^+$.

Exemplo 126

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

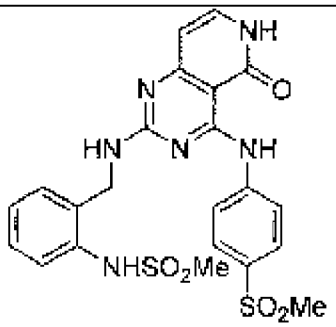
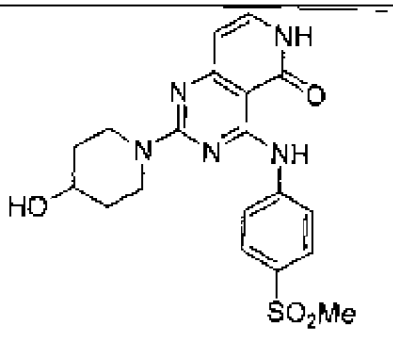


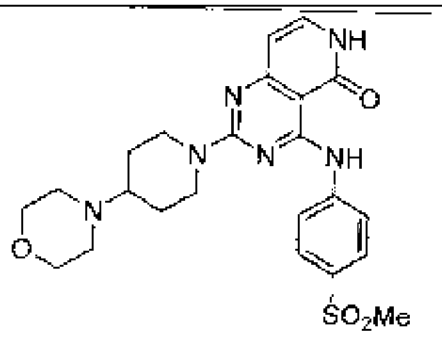
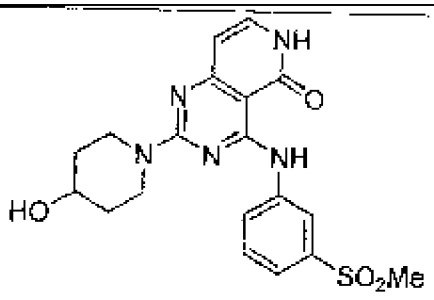
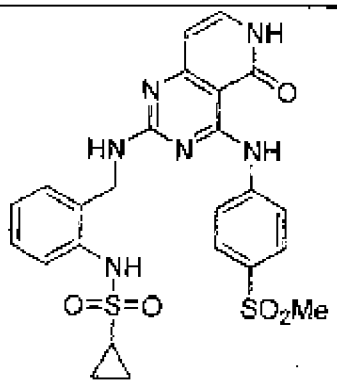
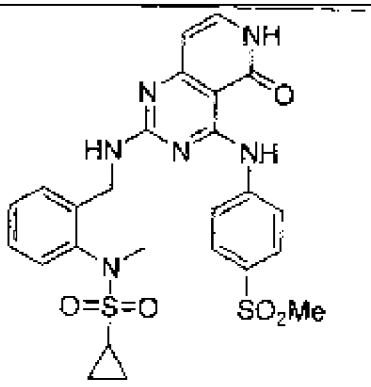
Composto No. 126

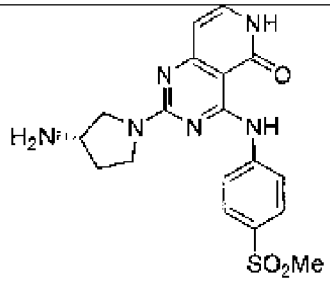
[0417] O Composto No. 126 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(4- (metilsulfonil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

(60 mg, 0,17 mmol) e 4-hidroxipiperidina (34,1 mg, 0,33 mmol) e continuando até a reação produzir sólidos amarelos (39 mg, 57 %). MS m/z: 416.4 $(M+1)^+$.

[0418] Os compostos de 4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-2-(amino substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 126.

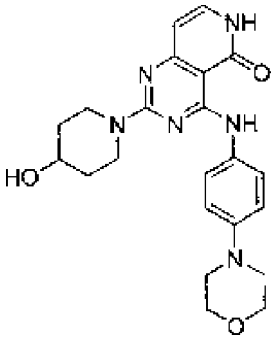
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
127		N-(2-((-4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)meti)fenil) metanossulfonamida	515
128		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(metila sulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	416

129		4-(4-(metilsulfo-nil)fenilamino)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il-pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	485
130		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(metila sulfo-nil)fenilamino)piri do[4,3-*d*] pirimi-din-5(6H)-ona	415
131		N-(2-((-4-(4-(metilsulfo-nil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)meti) fe-nil) ciclopropanos-sulfonamida	541
132		N-metil-N-(2-((-4-(4-(metilsulfo-nil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]	555

		pirimidin-2-ilamino)meti) fenil) ciclopropanossulfonamida	
133		(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	401

Exemplo 134

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

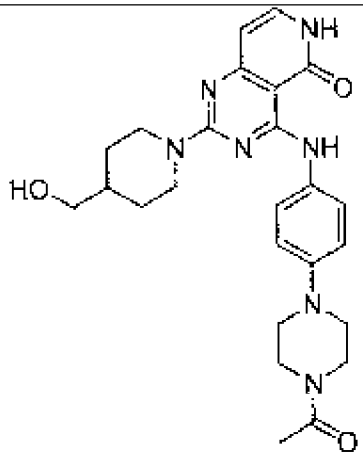
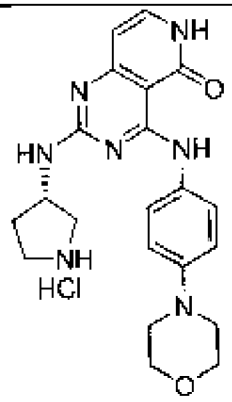
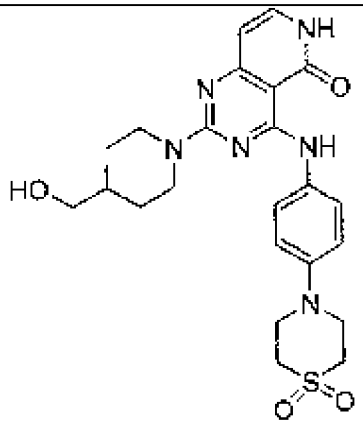


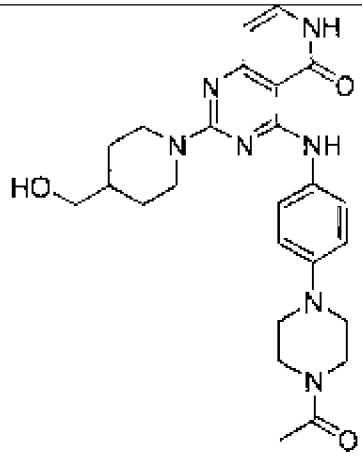
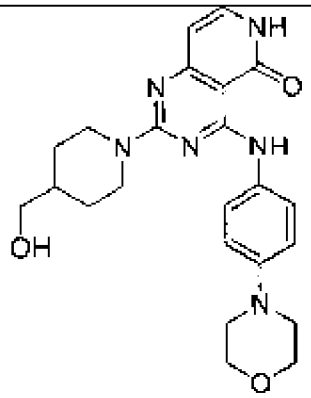
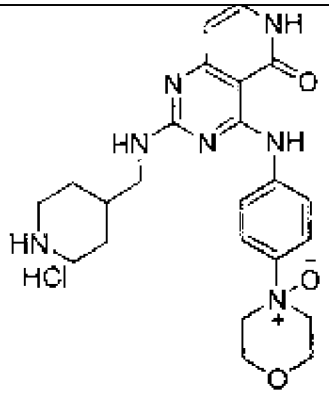
Composto No. 134

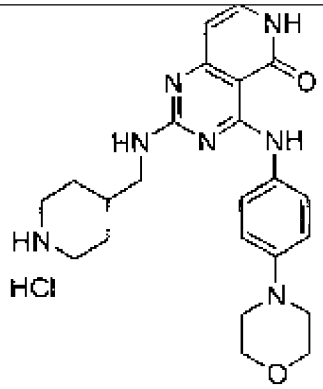
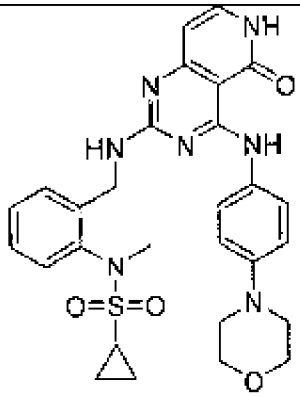
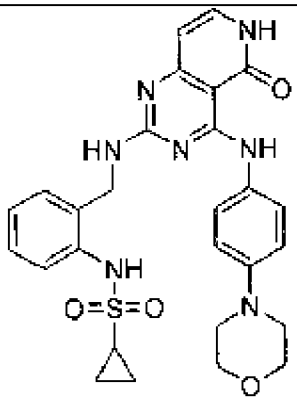
[0419] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 2-(metiltio)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (74 mg, 0,20 mmol) e 4-hidroxipiperidina (60,6 mg, 0,60 mmol) em 7 mL de DMF a -20° C. A solução foi mantida na temperatura por 30 minutos. À solução foi acrescentado m-CPBA (148 mg, 0,6 mmol) na temperatura, e foi adicionalmente agitada por 30 minutos enquanto sendo aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS, confirmando o

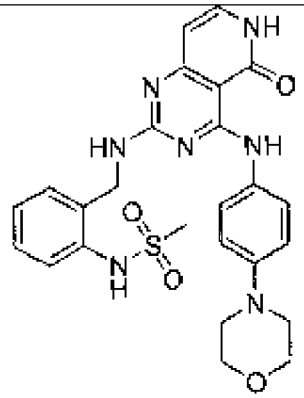
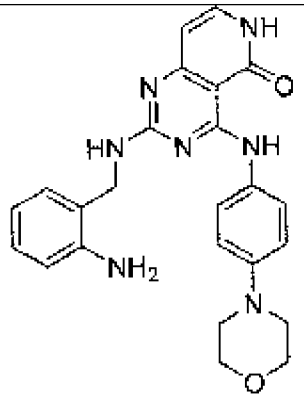
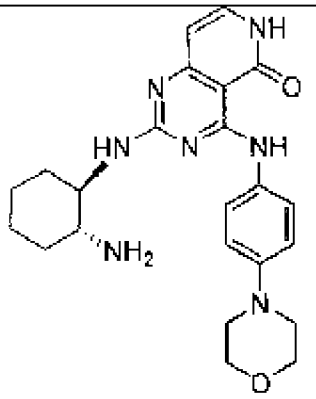
óxido correspondente. À mistura da reação foi acrescentado trietilamina (354 µL, 1,32 mmol), e 4-hidroxipiperidina (134 mg, 1.32 mmol), e foi agitada na temperatura por 2 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. O solvente foi removido por um rotavapor produzindo resíduo marrom claro. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de THF. À solução foi acrescentado CuI (0,4 mmol, 76,2 mg), e disopropiletilamina (69 µL, 0,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada com solução a 30% de hidróxido de amônio. A camada orgânica separada foi secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por um rotavapor produzindo o resíduo marrom. Ao resíduo foi acrescentado acetonitrilo (10 mL) resultando em precipitados. Filtrados e secados sob pressão reduzida para proporcionar os sólidos amarelos (9 mg, 11%). MS m/z: 423,2 $(M+1)^+$.

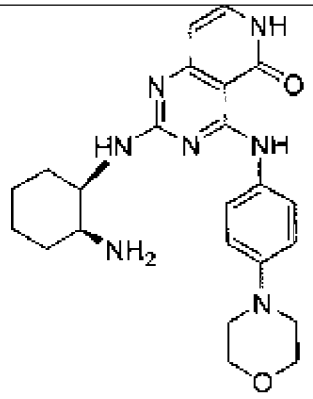
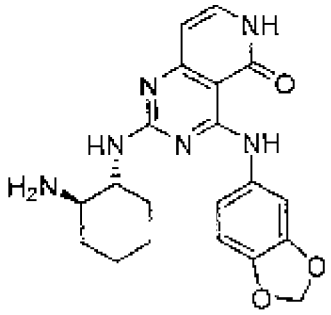
[0420] Os compostos de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(amino substituído)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona que se seguem foram preparados a partir de 4-(4-morfolinofenilamino)-2- (metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e da amina correspondente seguindo o procedimento similar ao descrito no Exemplo 134.

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
135		4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pi-rimidin-5(6H)-ona	478
136		cloridrato de (S)-4-(4-morfolinofenilami-no)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	408
137		2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(4-sulfonilfenilami-no)pirido[4,3-*d*] pi-rimidin-5(6H)-ona	485

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
138		4-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pi-rimidin-5(6H)-ona	478
139		2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(4-mordolinofenilami-no)pirido[4,3-*d*] pi-rimidin-5(6H)-ona	437
140		cloridrato de 4-óxido de 4-4-(5-oxo-2-(piperidin-4-ilmetilamino)-5,6-di-hidroxipirido[4,3-*d*] pirimidin-4-ilamino)fenil) mor-folina	452

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
141		cloridrato de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(piperidin-4-ilmetilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	436
142		N-metil-N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida	562
143		N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida	548

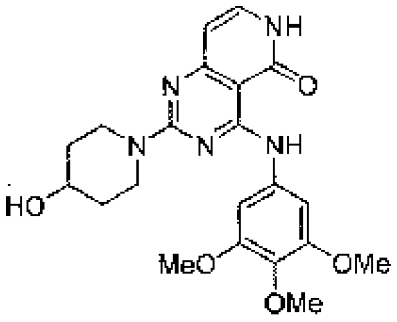
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
144		N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida	522
145		2-(2-aminobenzilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	444
146		2-((1R,2R)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	436

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
147		2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-morfolinofenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	436
148		2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(ben-zo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona 11,83 (d, J = 10,50 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,16 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,71 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 2,00 (2, 2H), 1,70 (s, 2H),	395

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		1,22 (s, 4H)	

Exemplo 149

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

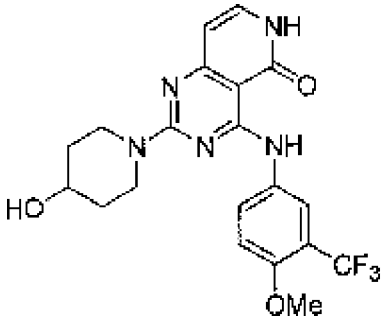


Composto No. 149

[0421] Preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (112 mg, 0,30 mmol), e 4-hidroxipiperidina (91 mg, 0,90 mmol) para proporcionar the sólidos marrons claros (112 mg, 87 %). MS m/z: 428 (M+1) $^{+}$. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16 - 1,81 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,35 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,36 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 11,35 (s, 1H), 11,87 (s, 1H).

Exemplo 150

Síntese de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(triflurometil)fenilamino) pirido [4,3d] pirimidin-5(6H)-ona

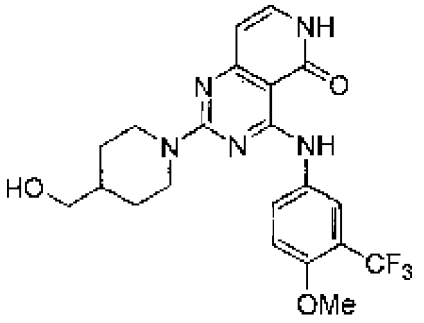


Composto No. 150

[0422] O Composto No. 150 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,18 mmol) e 4-hidróxi piperidina (55 mg, 0,54 mmol) e continuando até a reação produzir sólidos amarelos claros (57 mg, 73 %). MS m/z: 436 $(M+1)^+$.

Exemplo 151

Síntese de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(triflurometil) fenila pirido[4,3d] pirimidin-5(6H)-ona

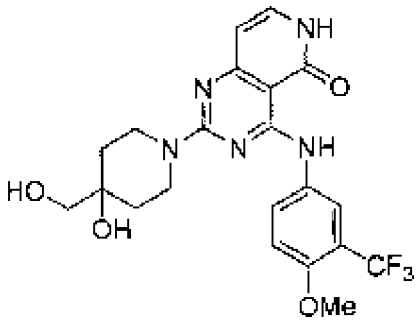


Composto No. 151

[0423] O Composto No. 151 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,18 mmol) e 4-piperidina methanol (67 mg, 0.54 mmol) e continuando até a reação produzir sólidos amarelos claros (67 mg, 83 %). MS m/z: 450,4 $(M+1)^+$.

Exemplo 152

Síntese de 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3 (triflurometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

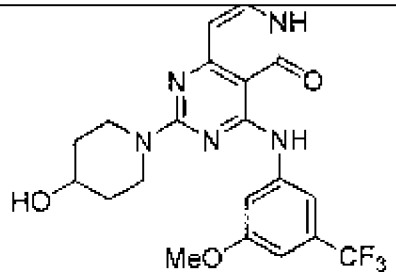
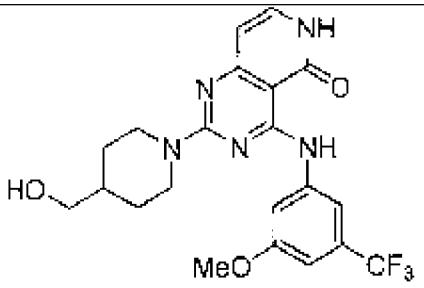


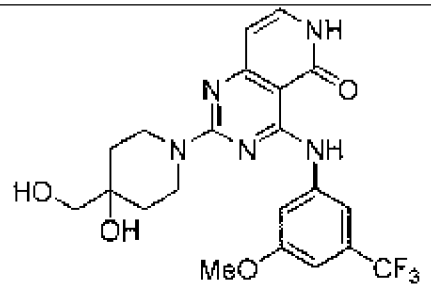
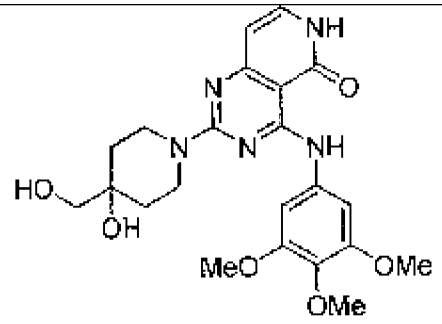
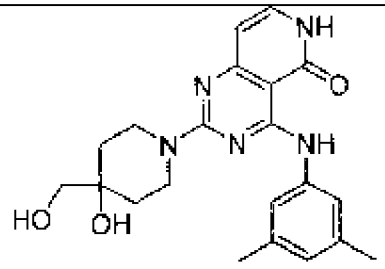
Composto No. 152

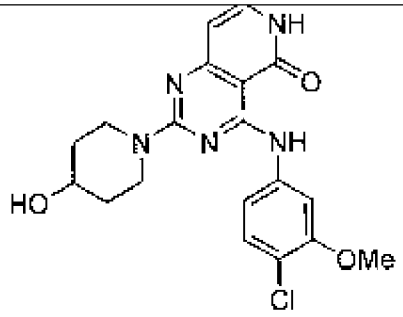
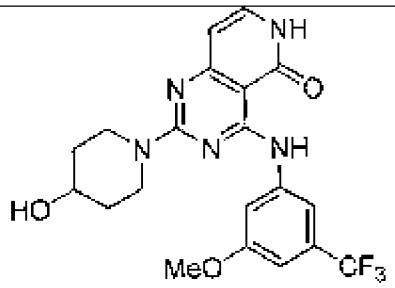
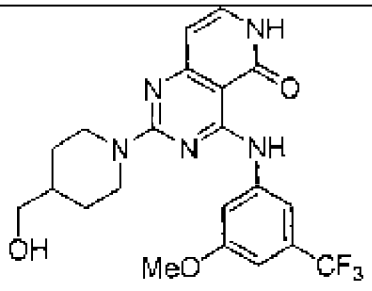
[0424] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (70 mg, 0,18 mmol) em 7 mL de DMF a -20° C. A solução foi mantida na temperatura por 30 min. À solução fria foi acrescentado m- CPBA (133 mg, 0,54 mmol) na temperatura, e adicionalmente agitada por 30 min enquanto sendo aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS, confirmando o óxido correspondente. À mistura da reação foi acrescentado trietilamina (75 μL, 1,32 mmol) e 4-hidróxi piperidina-4 carboxilato de metila (57 mg, 0,36 mmol), e foi agitada na temperatura por 2 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. O solvente foi removido por um rotavapor produzindo sólido amarelo claro, 4-hidróxi-1-(4-(4-metóxi-3-(trifluorometiI)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidro pirido[4,3-*d*] pirimidin-2-il) piperidina-4- carboxilato de metila (65 mg, 73%). Foi dissolvida em 8 mL de THF a seco em um vaso de reação de 20 mL. À mistura foi acrescentado 1,0 M de DIBAL em tolueno (1,95 mL, 1,95 mmol) a 0° C. Foi agitada na temperatura

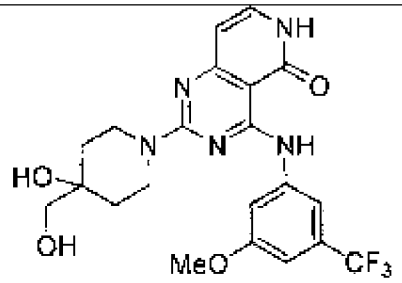
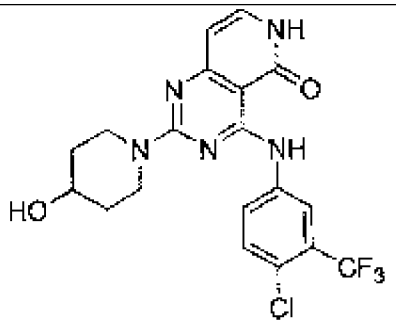
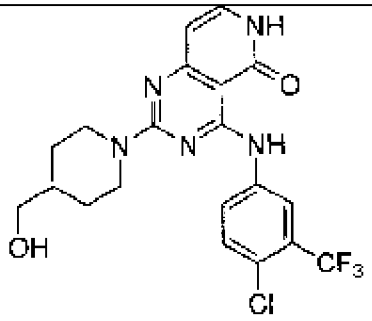
por 2 horas. A mistura da reação foi extinta com 20 mL de MeOH. Os solventes foram removidos por um rotavapor produzindo um resíduo amarelo cçaro. O resíduo foi dissolvido na mistura de MeOH e DCM produzindo os precipitados brancos. Eles foram filtrados e o filtrado foi condensado sob pressão reduzida proporcionando um pó branco, o composto do título, (25 mg, 41 %). MS m/z: 466 $(M+1)^+$.

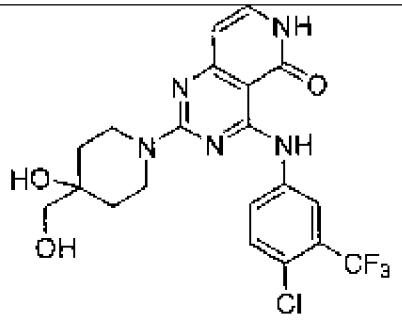
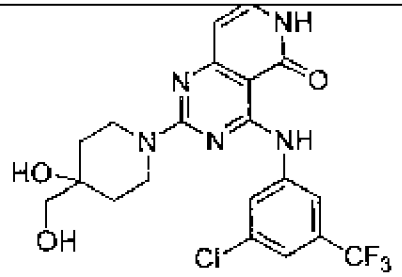
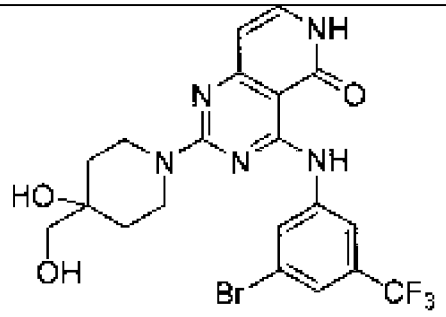
[0425] Os compostos que se seguem foram preparados a partir do procedimento similar ao descrito para o Exemplo 151 e o Exemplo 152.

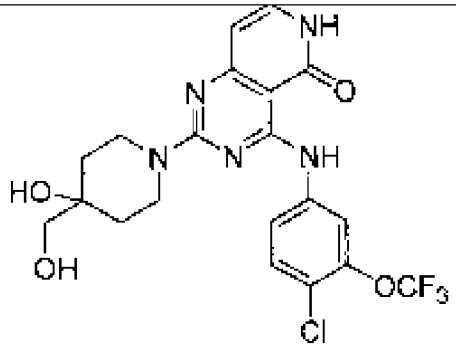
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
153		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimi-din-5(6H)-ona	435
154		2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimi-din-5(6H)-ona	450

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
155		2-(4-(hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimi-din-5(6H)-ona	466
156		2-(4-(hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilami-no) pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	458
157		4-(3,5-dimetilfenilami-no)-2-(4-hidróxi-4-hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	396

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
158		4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	402
159		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	436
160		2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	450

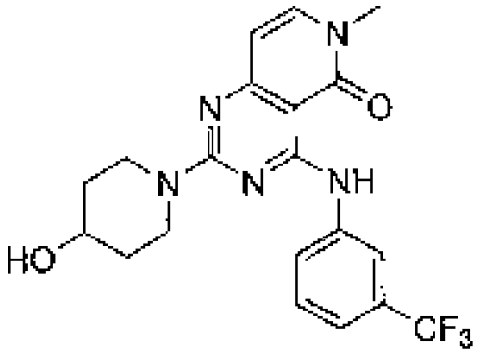
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
161		2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimi-din-5(6H)-ona	466
162		4-(4-cloro-3-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	440
163		4-(4-cloro-3-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	454

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
164		4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	470
165		4-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	470
166		4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilamino)-2,(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	514

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
167		4-(4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenilamino)-2,(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	486

Exemplo 168

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

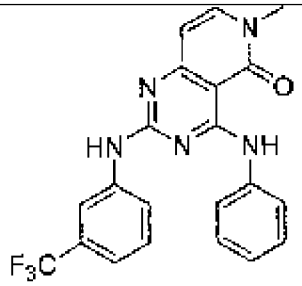
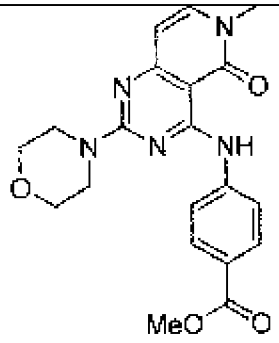
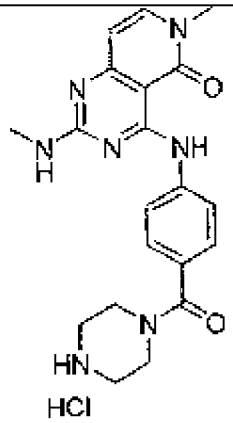


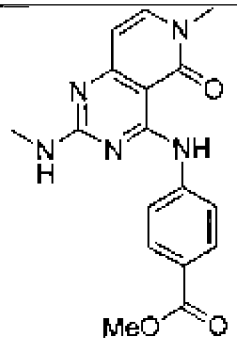
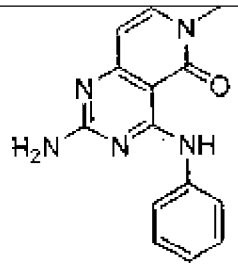
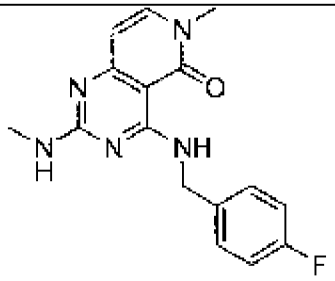
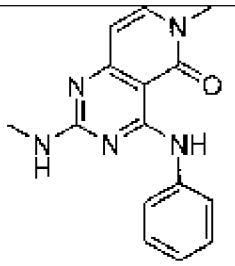
Composto No. 168

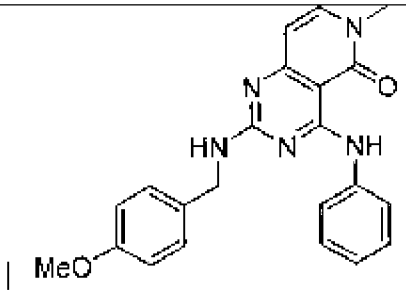
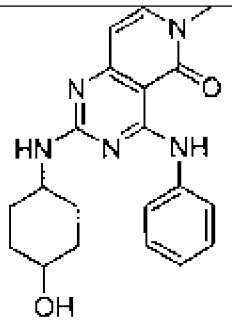
[0426] O Composto No. 168 foi preparado conforme descrito no Exemplo 2d iniciando a partir de 6-metil- 2-(metiltio)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (90 mg, 0,24 mmol) e 4-hidróxi piperidina (35 mg, 0,35 mmol) e continuando até a reação produzir o composto do título (35 mg, 33 %) . MS m/z: 420 $(M+1)^+$.

[0427] Os compostos que se seguem foram preparados a partir

do procedimento similar ao descrito no Exemplo 159.

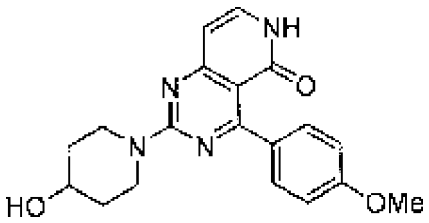
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
169		6-metil-4-(fenilamino)-2-(3-trifluorometil)fenilamino)piridopirimidin-5(6H)-ona	412
170		4-(6-metil-2-morfolino-5-oxo-5,6-di-hidroxipirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ilamino) benzoato de metila	396
171		cloridrato de 6-metil-2-(metilamino)-4-(4-(piperazina-1-carbonil)fenilamino)piridopirimidin-5(6H)-ona	394

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
172		4-(6-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,6-di-hidroxipirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ilamino) benzoato de metila	340
173		2-amino-6-metil-4-(fenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	268
174		4-(4-fluorobenzilamino)-6-metil-2-(metilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	314
175		6-metil-2-(metilamino)-4-(fenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	282

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
176		2-(4-metoxibenzilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	388
177		2-(4-hidroxiciclohexilamino)-6-metil-4-(fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	366

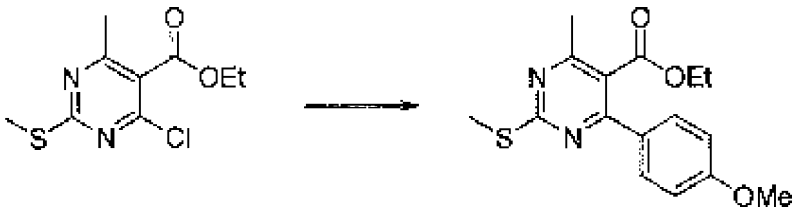
Exemplo 178

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



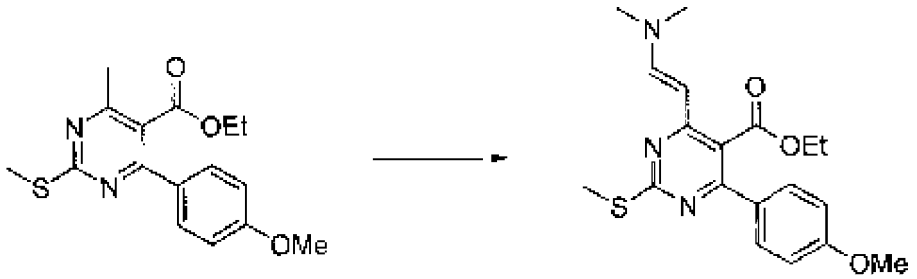
Composto No. 178

Exemplo 178a: 4-(4-Metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etila



[0428] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 4-cloro-6-metil-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxilato de etila (1,00 g, 4,06 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborônico (1,00 g, 4,22 mmol), e tetrakis(trifenil)fosfina)paládio(0) (0,17 g, 0,15 mmol) em 10 mL de dioxana. A mistura da reação foi purgada com N_2 por 25 minutos com agitação. À mistura foi acrescentado carbonato de potássio (1,17 g, 8,44 mmol) em 4 mL de H_2O. A mistura bifásica foi purgada com N_2 por 10 minutos. A mistura foi agitada a 90°C por 14 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, e lavada com H_2O. A camada orgânica separada foi secada sobre Na_2SP_4. Os solventes foram removidos por um rotavapor produzindo resíduo oleoso marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando um gradiente de 0 a 5 % de MeOH em diclorometano proporcionando sólido branco (1,12 g, 68 %). MS m/z: 319 $(M+1)^+$.

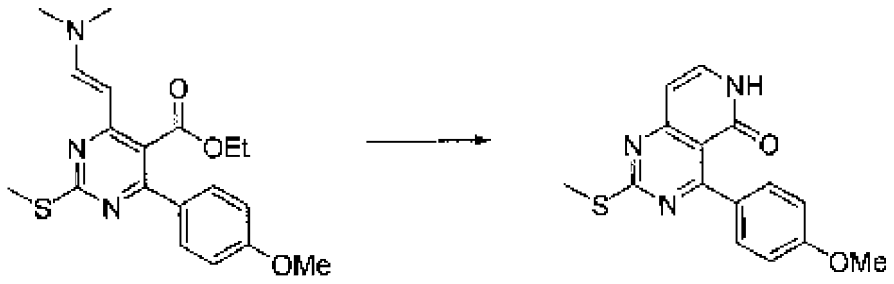
Exemplo 178b: (E)-Etila 4-(2-(dimetilamino)vinil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5 -carboxilato



[0429] À solução de 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato (0,67 g, 1,75 mmol) de etila em 5 mL de DMF foi acrescentado dimetila acetal de N,N-

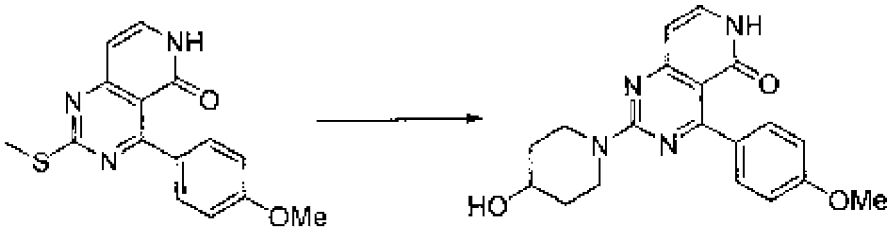
dimetilformamida (0,32 mL, 2,50 mmol). A mistura da reação foi agitada a 130°C por 2 horas. Depois de monitorar a reação por TLC, foi resfriada até a temperatura ambiente, em seguida a mistura foi diluída com DCM e água. Depois de extraída três vezes por DCM da camada aquosa, a camada orgânica combinada foi secada sobre MgS04. A solução foi condensada sob pressão reduzida produzindo mistura bruta (467 mg). A mistura foi usada para a etapa seguinte sem purificação adicional.

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



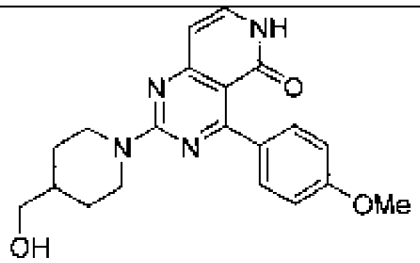
[0430] O composto bruto de 4-(2-(dimetilamino)vinil)-6-(4-metoxifenil)-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxilato de (E)-etila (467 mg) foi dissolvido em 45 mL de EtOH. À solução foi acrescentada solução a 30% de NH_4OH (3,0 mL), A mistura da reação foi agitada a 90°C por 10 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. O sólido formado a partir da solução foi filtrado. Foi purificado por cromatografia de sílica gel usando um gradiente de 0 a 5 % de MeOH em diclorometano proporcionando sólido amarelo claro (246 mg, 46 % para as duas etapas). MS m/z: 344.9 (M+H) +.

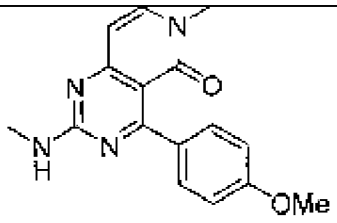
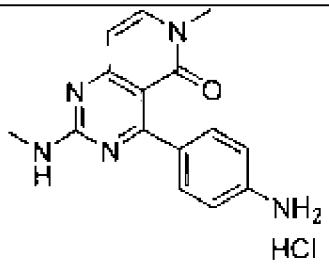
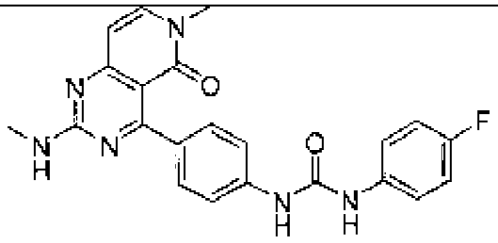
Exemplo 178d: 4-(4-Metoxifenil)-6-metil-2-(metilamino)pirido[4,3-*d]* pirimidin- 5(6H)-ona



[0431] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com (4-metoxifenilamino)-6- metil(metiltio) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (69 mg, 0,23 mmol) em 4 mL de DMF a - 20°C. A solução foi mantida na temperatura por 30 minutos. À solução foi acrescentado m- CPBA (170 mg, 0,69 mmol) na temperatura, e adicionalmente agitada por 30 minutos enquanto sendo aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS, confirmando o óxido correspondente. À mistura da reação foi acrescentado trietilamina (96 µL, 0,69 mmol) e 4-hidroxipiperidina (70 mg, 0,69 mmol), e agitada na temperatura por 2 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. O solvente foi removido por um rotavapor produzindo um resíduo marrom claro. Ao resíduo foi acrescentado acetonitrilo (10 mL) resultando precipitados. Eles foram filtrados e secados sob pressão reduzida proporcionando o composto do título como sólido amarelo claro (56 mg, 69 %). MS m/z: 353 (M+H) +.

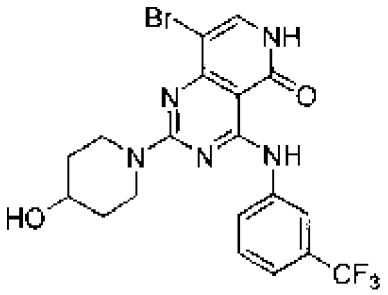
[0432] Os compostos que se seguem foram preparados a partir do procedimento similar ao descrito no Exemplo 178.

N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
179		2-(4-hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(4-	367

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		metoxife-nil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	
180		4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-(metilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	297
181		4-(4-aminofenil)-6-metil-2-(metilamino) pi-rido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	282
182		1-(4-fluorofenil)-3-(4-(6-metil-2-metilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-il)fenil)ureia	419

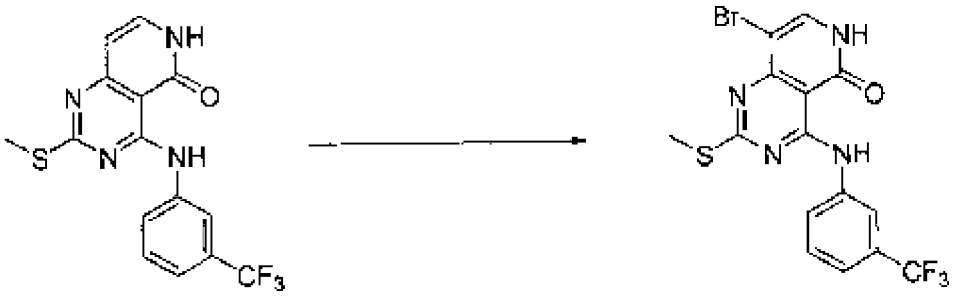
Exemplo 183

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



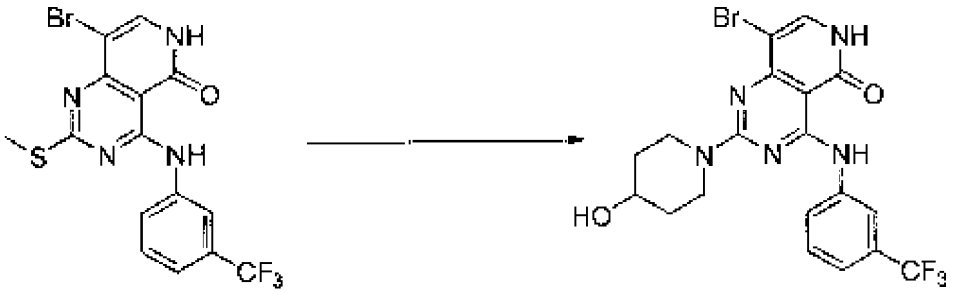
Composto No. 183

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



[0433] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona (135 mg, 0,38 mmol), e N-bromossuccinimida (68 mg, 0,38 mmol) em 7 mL de DMF a seco. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida produzindo resíduo amarelo. O resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrilo proporcionando sólido amarelo (100 mg, 74 %). MS m/z: 431, 433 (M+H) +.

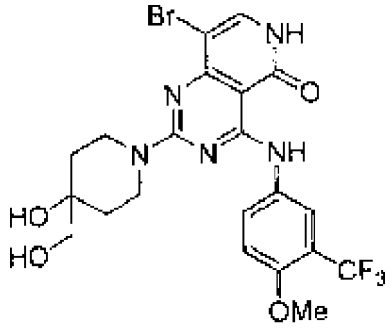
Exemplo 183b: 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidina-5(6H)-ona



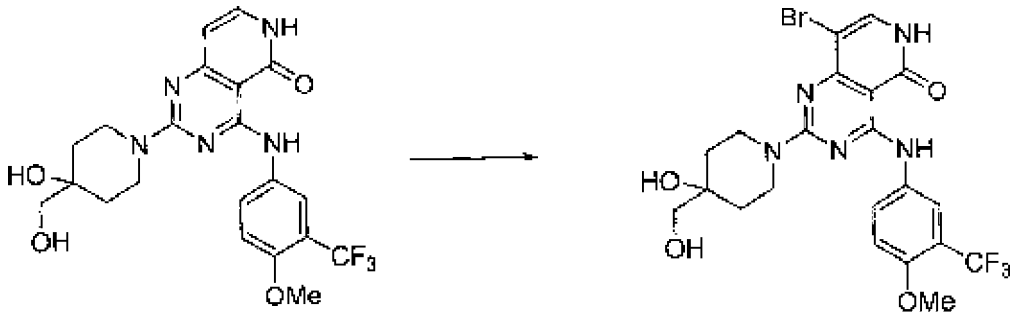
[0434] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo Ig iniciando a partir de 8-bromo-2-(metiltio)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (60 mg, 0.26 mmol) e 4-hidroxipiperidina e continuando até a reação produzir o composto do título (40 mg, 60 %)) como sólido cinzento. MS m/z: 484 e 486 (M+H) +.

Exemplo 184

Síntese de 8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluo rometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona

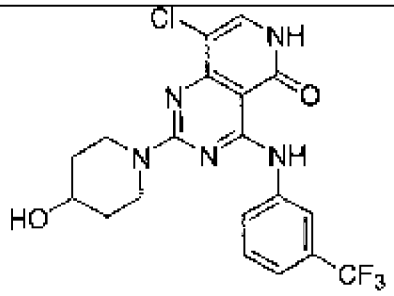
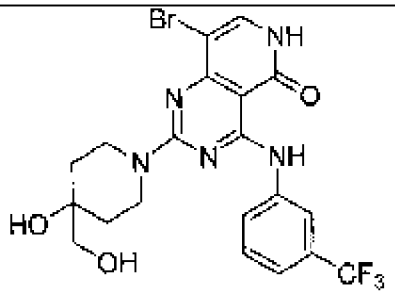


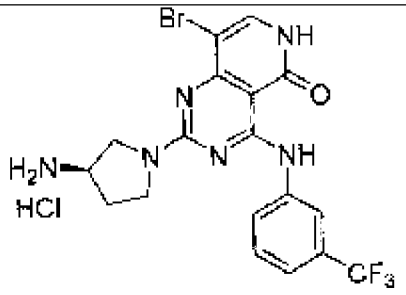
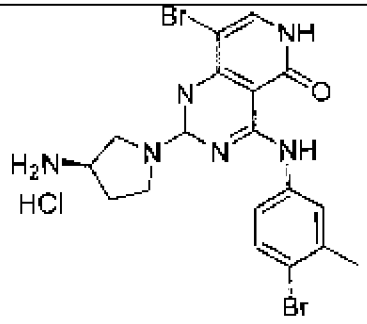
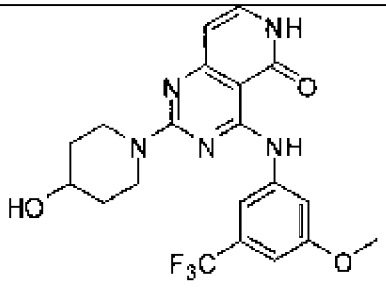
Composto No. 184

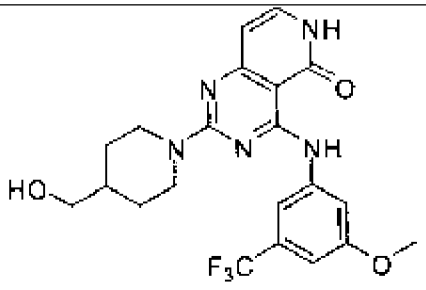
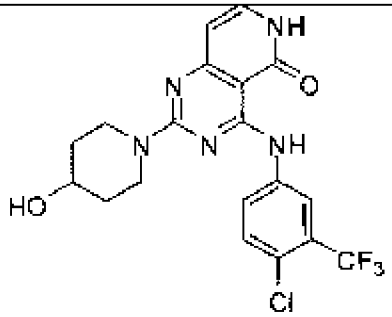
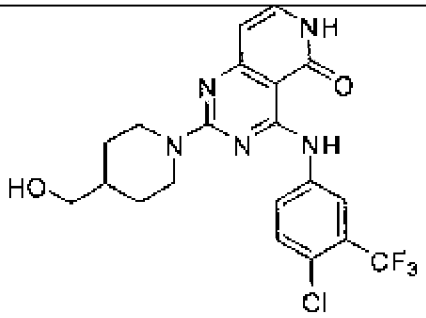


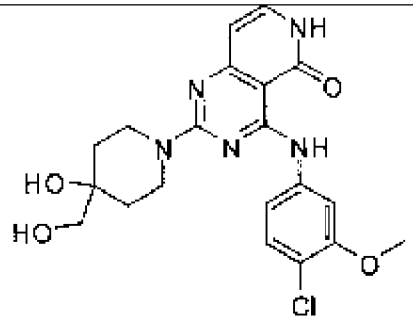
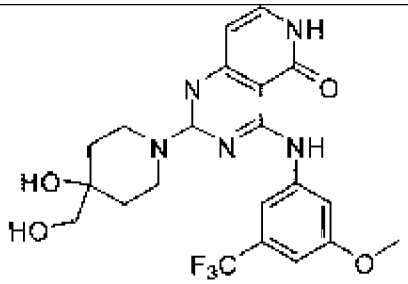
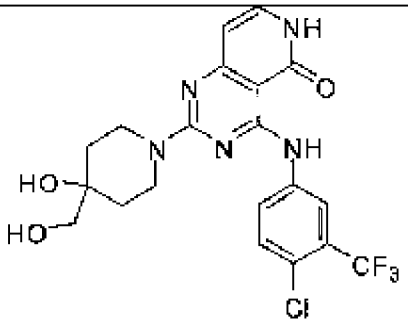
[0435] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 183a iniciando a partir de 2-(4- hidróxi-4-(hidroxilmetil) piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3 -(trifluorometil) fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona e N-bromossuccinimida e continuando até a reação produzir o composto do título como sólido marrom claro. MS m/z: 544 e 546 (M+H) +.

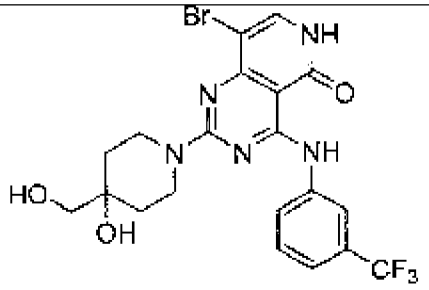
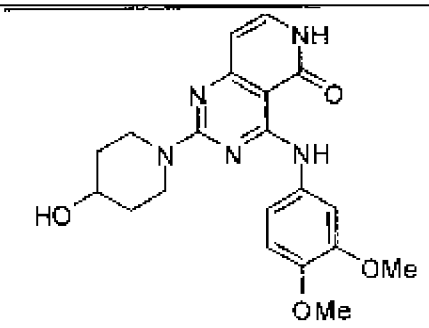
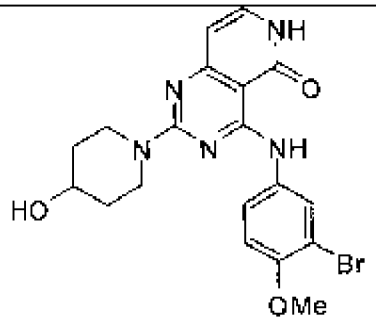
[0436] Os compostos que se seguem foram preparados a partir do procedimento similar ao descrito nos Exemplos 183 e 184.

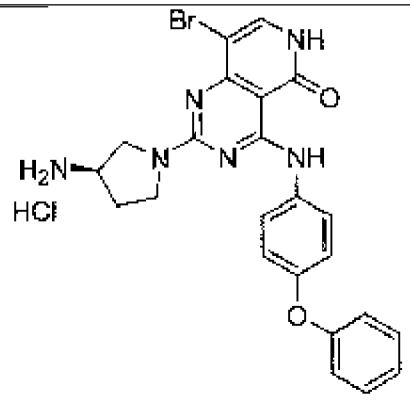
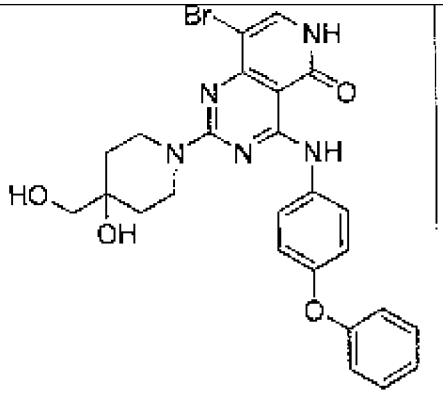
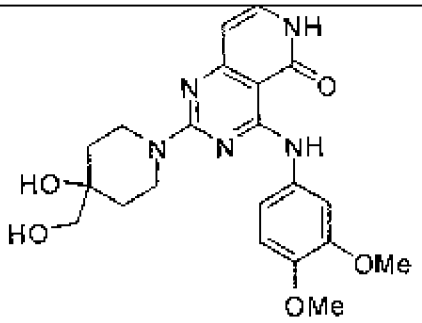
N°	**Estrutura**	**Nome**	**Massa (M+1)**
185		8-cloro-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	440
186		8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	514

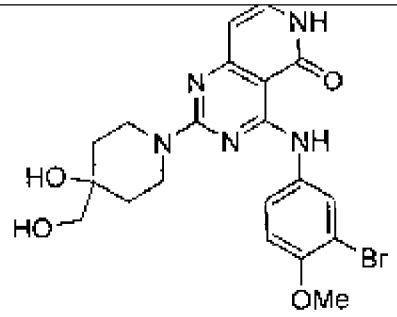
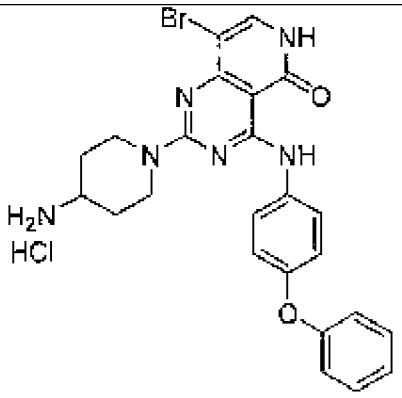
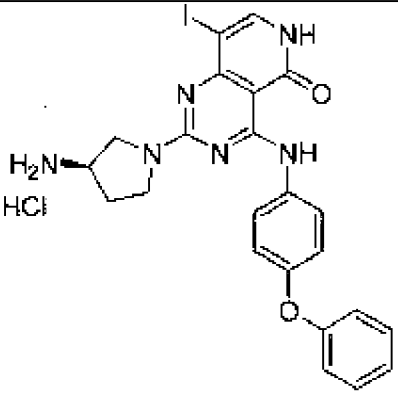
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
187		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(3-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	469
188		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-bromo-3-metilfenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	529
189		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	436

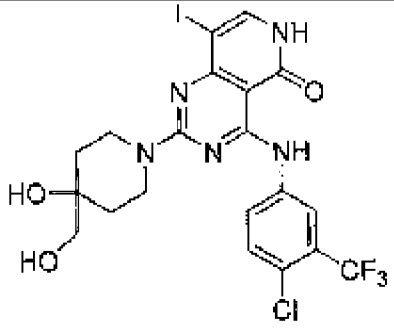
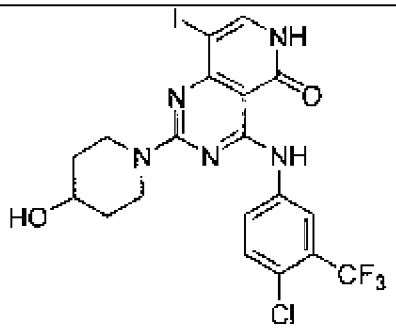
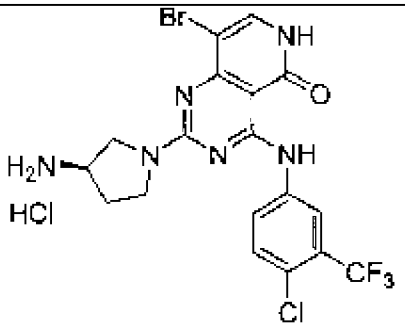
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
190		2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	450
191		4-(4-cloro-3-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	440
192		4-(4-cloro-3-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	454

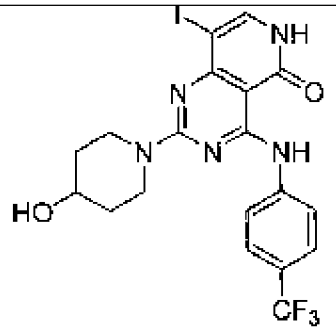
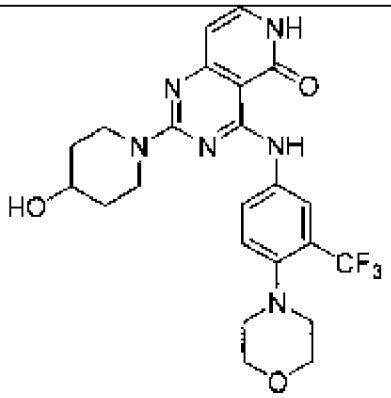
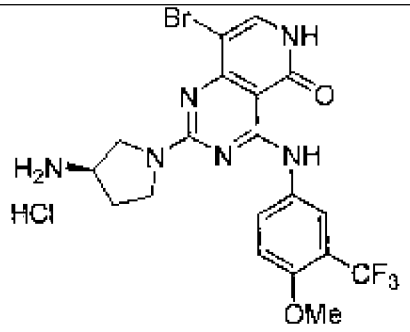
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
193		4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	432
194		2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorome-til)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	466
195		4-(4-cloro-3-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	470

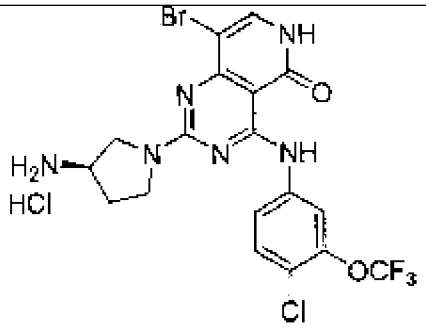
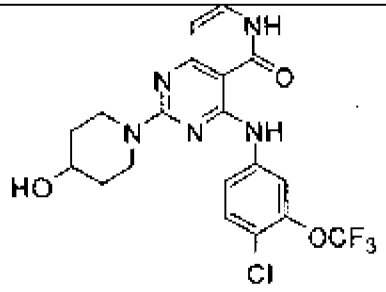
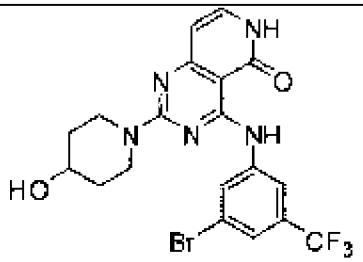
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
196		8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)-4-3-(trifluorome-til)fenilamino)-pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	514
197		4-(3,4-dimetoxifenilami-no)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	398
198		4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	447

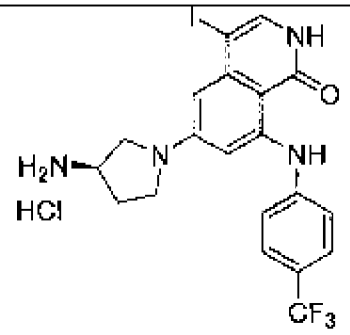
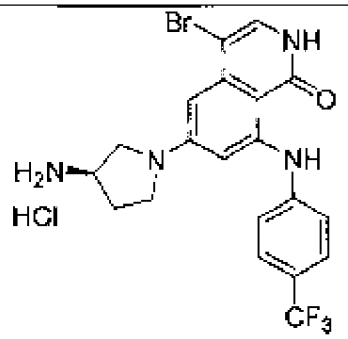
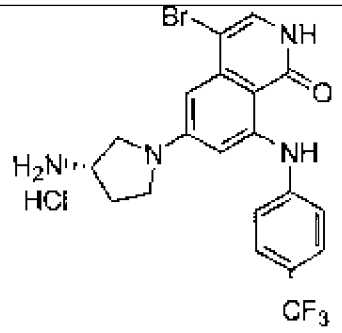
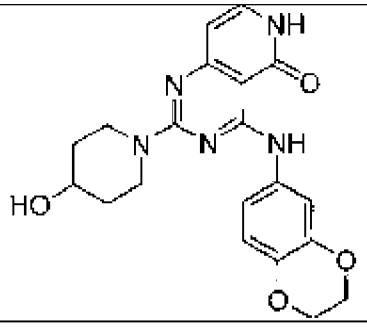
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
199		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	493
200		8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	538
201		4-(3,4-dimetoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	428

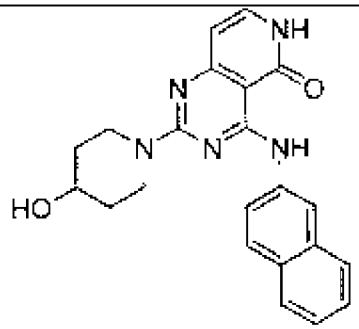
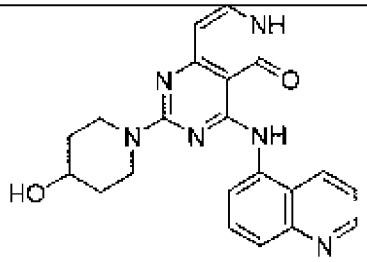
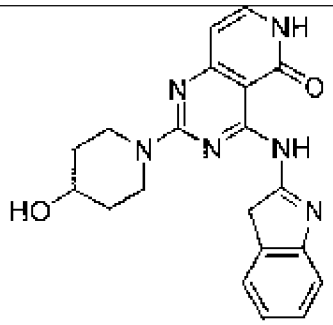
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
202		4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroxime-til)piperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	477
203		cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilami-no)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	507
204		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-iodo-4-(4-fenoxifenilami-no)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona	541

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
205		4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-8-iodopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	596
206		4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-iodopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	566
207		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]	509

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		pirimidin-5(6H)-ona	
208		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8-iodo-4-(4-trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	503
209		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	491
210		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-	499

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		d]pirimidin-5(6H)-ona	
211		cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-cloro-3-(trifluorometó-xi)fenilamino) pi-rido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	519
212		4-(3-cloro-3-(trifluorometó-xi)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	456
213		4-(3-bromo-5-(trifluorome-til)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-	485

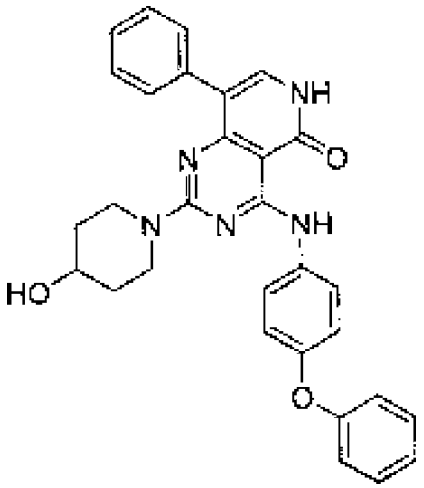
N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		ona	
214		cloridrato de (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-iodo-8-(4-trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona	517
215		cloridrato de (R)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona	471
216		cloridrato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona	471
217		4-(2,3-di-hidroben-zo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-	396

N°	Estrutura	Nome	Massa (M+1)
		1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	
218		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(naftalen-2-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	388
219		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(quinolin-5-ilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	389
220		4-(3H-indol-2-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona	377

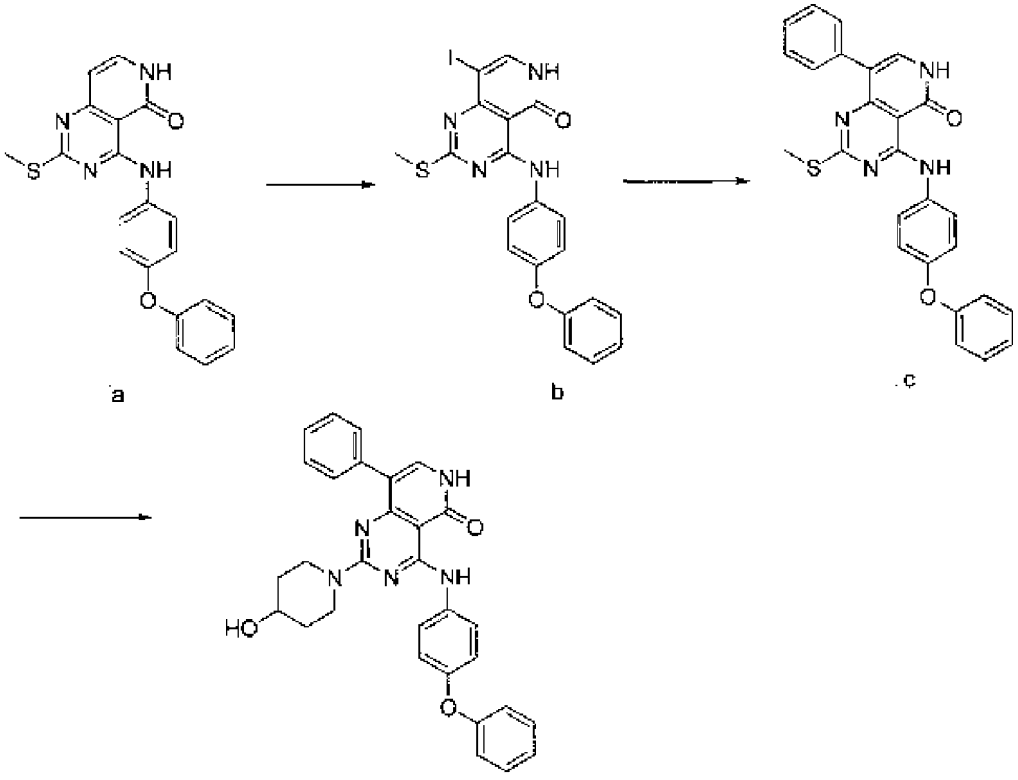
Exemplo 221

Síntese de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-

8-fenilpirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona



Composto No. 221



[0437] Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino) pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (221a, 182 mg, 0,48 mmol) e N-iodossuccinimida (158 mg, 0,70 mmol) em 8 mL de DMF a seco. A mistura da reação foi agitada a 60 °C por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida produzindo o sólido marrom claro (221b) depois de

ser recristalizado a partir de acetonitrilo (210 mg, 87%). Um vaso de reação de 20 mL foi carregado com 8-iodo-2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (221b, 52 mg, 0,10 mmol), ácido borônico de benzeno (18 mg, 0,15 mmol), tetrakis(triphenyfosfina)paládio (0) (6 mg, 0,005 mmol), e solução aquosa a 2,0 M de carbonato de sódio em 6 ml de dioxana. A mistura foi purgada com nitrogênio por 30 min. Em seguida a mistura da reação foi aquecida a 80 °C por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida produzindo o resíduo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando um gradiente de 0 a 5 % de MeOH em diclorometano produzindo 221. Em seguida 221 foi preparado conforme descrito no Exemplo 1g iniciando a partir de 2-(metiltio)-4-(4-fenoxifenilamino)-8-fenilpirido[4,3-if]pirimidin-5(6H)-ona, e 4-hidroxipiperidina para proporcionar o composto do título. MS m/z: 506 $(M+H)^+$.

TESTES BIOLÓGICOS

1. Teste de Inibição de Quinase

[0438] Os compostos da presente invenção foram testados para medir sua capacidade para inibir um painel de quinases o qual inclui, mas não está limitado a, tirosina quinase do baço (SYK), proteína quinase associada à cadeia zeta 70 (ZAP70), proteína tirosina quinase 2 PTK2B (PYK2), quinase de adesão focal (FAK), integração de pró vírus da maloney quinase 1 (PIM1), reorganizada durante transfecção de quinase (RET), tirosina quinase Fms-semelhante 3 (FLT3), Janus quinase 2 (JAK2), e quinase de repetição rica em leucina 2 (LRRK2).

[0439] FLT3 é um membro da família das tirosinas quinases receptoras (RTK) tipo III. O ligante para FLT3 é expressado pe-

las células estromais da medula e por outras células e sinergiza com outros fatores de crescimento para estimular a proliferação de células-tronco, células progenitoras, células dendríticas, e células natural killer. FLT3 foi implicado em distúrbios hematopoiéticos os quais são distúrbios pré-malignos incluindo distúrbios mieloproliferativos, tais como trombocitemia, trombocitose essencial (ET), metaplasia mieloide angiogênica, myelofibrosis (MF), mielofibrose com metaplasia mieloide (MMM), mielofibrose idiopática crônica (IMF), e policitemia vera (PV), as citopenias, e síndromes de mielodisplasia pré-maligna. Malignidades hematológicas incluem leucemias, linfomas (linfoma não-Hodgkin), doença de Hodgkin (também denominada linfoma de Hodgkin), e mieloma - por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia indiferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásico (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenila (JMML), ALL de células T do adulto, AML com mielodisplasia tri-linhagem (AML/TMDS), leucemia de linhagem mista (MLL), sindromes mielodisplásicas (MDSs), distúrbios mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiplo, (MM) e sarcoma mieloide. Expressão aberrante de FLT3 tem sido documentada tanto em leucemias do adulto quanto da infância incluindo leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide aguda com mielodisplasia tri-linhagem (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), e síndrome mielodisplásica (MDS).

[0440] RET é o receptor para membros da família de fator neu-

rotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF) de moléculas de sinalização extracelular (GFL's). A transdução de sinal de RET é central para o desenvolvimento de rins normais e do sistema nervoso entérico. A perda por RET de mutações de função está associada com o desenvolvimento da doença de Hirschsprung, ao passo que o ganho de mutações de função está associado com o desenvolvimento de vários tipos de câncer, incluindo carcinoma da tiroide medular e neoplasias endócrinas múltiplas tipo II e III.

[0441] A tirosina quinase do baço (SYK) é um membro da família de SYK de tirosina quinases as quais são tirosinas quinases citoplásmicas não-receptoras compartilhando um domínio SH2 duplo característico separado por um domínio encadeador. SYK desempenha uma função em sinais de transmissão de uma variedade de receptores da superfície celular incluindo CD74, Receptor de Fc, e integrinas. A função anormal de SYK tem sido implicada em casos de malignidades hematopoéticas. Vários vírus transformantes, tais como víirus Epstein Barr, víirus da leucemia bovina, e víirus do tumor mamário do camundongo, são conhecidos por conterem " Motivos de Ativação de Tirosina Imunorreceptora" (ITAMs) que levam a ativação de SYK.

[0442] ZAP70 é uma enzima pertencente à família das proteínas tirosinas quinases, e desempenha uma função no desenvolvimento de timócitos, no desenvolvimento de células T, e na ativação de linfócitos. ZAP70 é fosforilada sobre resíduos tirosina na estimulação do receptor antigênico de células T (TCR) e funciona na etapa inicial de transdução de sinal mediada por TCR em combinação com as quinases da família Src, Lck e Fyn. Mutações neste gene provocam defeito de células T seletivo, uma grave

doença de imunodeficiência combinada caracterizada por uma ausência seletiva de células T CD8-positivas.

[0443] PYK2 é uma proteína tirosina quinase citoplásmica envolvida na regulação de canais iônicos induzida por cálcio e ativação do caminho de sinalização da map quinase. A proteína codificada pode representar um importante intermediário de sinalização entre receptores ativados por neuropeptideos ou neurotransmissores que aumentam o fluxo de cálcio e os sinais a jusante que regulam a atividade neuronal. A proteína codificada sofre rápida fosforilação de tirosina e ativação em resposta a aumentos na concentração de cálcio intracelular, ativação de receptor de acetilcolina nicotínica, despolarização da membrana, ou ativação da proteína quinase C. Sua ativação é altamente correlacionada com a estimulação da atividade de quinase N-terminal c-Jun. PYK2 está implicada em doenças tais como osteoporose, artrite, leucemia mieloide, hipo-osmolalidade, sarcoma, crise blástica, glioma, eritroleucemia, e câncer.

[0444] FAK (codificada pelo gene PTK2) é uma tirosina quinase não-receptora que integra sinais de integrinas e receptor do fator de crescimento. FAK desempenha uma função na regulação da sobrevida celular, crescimento, disseminação, migração e invasão e é regulada e ativada por fosforilação sobre múltiplos resíduos tirosina. A superexpressão de mRNA e/ou proteína de FAK tem sido implicada em cânceres da mama, do colon, da tiroide, e de próstata. A fosforilação de FAK está aumentada em tecidos malignos em comparação com tecidos normais.

[0445] JAK1 é um membro da família de proteínas tirosinas quinases (PTK) e é caracterizado pela presença de um segundo domínio relacionado com fosfotransferase imediatamente N-

terminal ao domínio PTK. JAK1 está envolvido nos caminhos de transdução de sinal de interferon-alfa/beta e -gama. A inter-dependência recíprocal entre as atividades de JAK1 e TYK2 no caminho do interferon-alfa, e entre JAK1 e JAK2 no caminho do interferon- gama pode refletir um requisito para estas quinases na montagem correta de complexos receptores de interferon.

[0446] JAK2 tem sido implicada na sinalização por membros da família de receptores de citocina tipo II (por exemplo, receptores de interferon), a família de receptores GM-CSF (IL-3R, IL-5R e GM-CSF-R), a família de receptores gpl30 (por exemplo, IL-6R), e os receptores de cadeia única (por exemplo, Epo-R, Tpo-R, GH-R, PRL-R). Fusões do gene JAK2 com os genes TEL(ETV6) (TEL-JAK2) e PCM1 têm sido encontradfas em pacientes com leucemia. Adicionalmente, mutações em JAK2 tem sido implicada na policitemia vera, na trombocitemia essencial, e em outros distúrbios mieloproliferativos. Esta mutação, uma alteração de valina para fenilalanina na posição 617, tornou células hematopoiéticas mais sensíveis a fatores de crescimento tais como eritropoietina e trombopoietina.

[0447] JAK3 é uma tirosina quinase da família Janus. JAK3 é predominantemente expressada em células imunes e transduz um sinal em resposta a sua ativação através de fosforilação de tirosina por receptores de interleucina. Mutações que anulam a função da Janus quinase 3 provocam uma grave doença de imunodeficiência combinada autossômica (SCID). Camundongos que não expressam JAK3 têm células T e células B que não respondem a muitas citocinas. Como a expressão de JAK3 é restrita principalmente a células hematopoiéticas, imagina-se que sua função na sinalização de citocinas seja mais restrita do que outras

JAKs. JAK3 está envolvida na transdução de sinal por receptores que empregam a cadeia gama comum (yC) da família de receptores de citocina tipo I (e.g. IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, e IL-21R).

[0448] Integração de Pró vírus da Maloney Quinase (PIM-Quinase) foi identificada como um dos proto-oncogenes frequentes capazes de serem ativados transcricionalmente por evento de integração de retrovírus de Maloney em camundongos, causando linfomas em camundongos afetados. PIM 1, 2 e 3 são serina / treonina quinases que funcionam normalmente na sobrevida e proliferação de células hematopoiéticas em resposta a fatores de crescimento e citocinas. Camundongos transgênicos superexpressando PIM1 ou PIM2 apresentam aumentada incidência de linfomas de células T, ao passo que a superexpressão em combinação com c-myc está associada com incidência de células B. A expressão de PIM aberrante tem sido reportada em muitas malignidades humanas incluindo câncer de próstata, carcinoma hepatocelular, e câncer pancreático. PIM quinases estão envolvidas no processo de diferenciação precoce de células T helper, as quais coordenam a resposta imunológica em doenças autoimunes, na reação alérgica e na rejeição de transplante de tecido. Além de uma função potencial no tratamento do câncer e em doenças mieloproliferativas, um inibidor de PIM pode ser útila para controlar a expansão de células imunes em outra condição patológica tal como doenças autoimunes, reações alérgicas e em síndromes de rejeição de transplante de órgãos.

MÉTODOS

[0449] Inibição da atividade enzimática das quinases SYK. ZAP70. PYK2, FAK. PIM1, RET, FLT3, JAK2 e LRRK2

[0450] Os compostos da invenção foram inicialmente diluídos até 10 mM em 100% de DMSO (CALBIOCHEM™) para armazenamento e transformados em solução tampão de quinase para criar uma concentração de composto variando de 1 uM e 10 uM. Diluições seriais dos compostos da invenção foram dispensadas em uma lâmina de 96 cavidades (GREINER BIOSCIENCES™) a 6 µL cada. SYK humana de extensão total purificada, ZAP70, PIM1, PYK2 e FAK humana truncada, RET, FLT3, JAK2, e LRRK2 (CARNA BIOSCIENCES™) foram diluídas em tampão de quinase e acrescentadas às soluções dos compostos e pré-incubadas por 30 minutos em temperatura ambiente (1 hora para PYK2). Next, ATP (TEKNOVA™) e solução de substrato (substratos de fabricação sugeridos da PerkinElmer™, por exemplo, peptídeo Ulight™-TK para SYK, Ulight™-PolyGT para ZAP70, FAK, e PYK2, e Ulight™-CREBtide para PIM1 (PERKINELMER™)) foi acrescentado (12 uL cada) às cavidades contendo a solução do composto e enzima. A mistura da reação foi incubada por 1 hora (2 horas para PYK2). Depois da incubação, a solução de interrupção produzida com EDTA, água, e tampão de detecção Lance (PERKINELMER™) foi acrescentada (12 µL cada) para parar a fosforilação. Depois de acrescentar a solução de interrupção e de 5 minutos de agitação, a solução de detecção contendo o anticorpo com etiqueta de Európio (substratos de fabricação sugeridos da PerkinElmer™, por exemplo, PT66 for SYK, ZAP70, PYK2, e FAK, e Anti-Creb for PIM1), água, e tampão de detecção Lance foi acrescentado (12 µL cada) à mistura da reação e incubada novamente por 50 minutos. A fosforilação do substrato foi uma função da emissão de 665 nm medida depois do acréscimo da solução de detecção e de 50 minutos de incubação.

RESULTADOS

[0451] Os compostos de Fórmula (I) apresentaram propriedades farmacológicas úteis. Conforme usado aqui, neste pedido de patente, zero % de inibição indica nenhuma inibição sobre a atividade de quinase (por exemplo, conforme visto em controle tratado sem inibidor), ao passo que 100% de inibição indica completa inibição da atividade de quinase.

[0452] Os compostos de Fórmula (I) apresentaram vários níveis de inibição das proteínas quinases no painel. Alguns compostos apresentaram percentagem de inibição de mais de 80% contra uma ou mais das quinases em 1 µM de concentração conforme mostrado na Tabela 2.

[0453] Por exemplo, foi demonstrado que o Composto 6 de Fórmula (I), ou seja, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3- (trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-if| pirimidina-5(6H)-ona, inibe a atividade de quinase de SYK (88%), Zap70 (49%), PYK2 (83%), FAK (78%) e PIMl (32%) em uma concentração de 1 µM e a de RET (IC_{50}, 94,2 nM) e LRRK2 (IC_{50}, 54 nM; vide a Tabela 2). A Tabela 2 ilustra a percentagem / molar de inibição de SYK, ZAP70, PYK2, FAK, PIM1, RET, FLT3, JAK2 e LRRK2 pelos compostos representativos de Fórmula (I).

Tabela 2 Inibição da Atividade de Várias Quinases

No. do Composto	**SYK**	**ZAP70**	**PYK2**	**FAK**	**PIM1**
6	88 %	49 %	83 %	78 %	32 %
7	92,6 %	42,0 %	84,9 %	83,5 %	51,4 %
9	84 %	32 %	89 %	83 %	64 %
84	95,7 %	54,6 %	92,8 %	92,9 %	71,2 %
100	37,7 %	9 %	88,4 %	21,9 %	n.d.

No. do Composto	SYK	ZAP70	PYK2	FAK	PIM1
101	90 %	45 %	85 %	77 %	61 %
126	95,1 %	49,3 %	39,5 %	80,8 %	12,7 %
151	82, nM	n.d.	90,2 nM	216,9 nM	n.d.
152	2,7 nM	n.d.	84,3 nM	337,1 nM	n.d.
168	3 %	6,2 %	1 %	4,9 %	7,3 %
R406	96,8 %	58,5 %	74,3 %	46,5 %	n.d.

	RET	FLT3	JAK2	LRRK2
1	200,2 nM	242,1 nM	59,4 nM	n.d.
2	363,2 nM	367,6 nM	73,8 nM	n.d.
6	94,2 nM	n.d.	n.d.	54 nM
8	2,6 nM	0,2 nM	12,7 nM	n.d.
102	n.d.	n.d.	n.d.	325 nM
125	3,4 nM	0,6 nM	24,9 nM	n.d.
134	7,3 nM	n.d.	3,7 nM	n.d.
136	1,3 nM	0,1 nM	3,9 nM	n.d.
137	5,8 nM	12,4 nM	1,6 nM	n.d.
139	4,1 nM	9,1 nM	1,6 nM	n.d.
149	32,7 nM	151,1 nM	151 nM	n.d.
150	115,3 nM	106 nM	65,3 nM	n.d.
178	7,5 uM	4,8 uM	n.d.	n.d.
Estaurosporina	2,2 nM	0,2 nM	0,3 nM	7,8 nM

* n.d., não determinado

2. Teste de Liberação do Fator de Necrose Tumoral (TNF)-α

[0454] Os compostos da invenção são testados para seus efei-

tos sobre a liberação de TNF-α em linhagem celular de leucemia monocítica aguda humana (THP-1) para ilustrar a eficácia da invenção no nível celular. TNF-α é uma citocina envolvida em inflamação sistêmica e é um membro de um grupo de citocinas que estimulam a reação de fase aguda. A função primária do TNF-α é na regulação de células imunes. TNF-α é conhecido por induzir morte celular apoptótica e inflamação e inibir tumorigênese precoce e replicação viral. A desregulação e, em particular, a superprodução de TNF-α têm sido implicadsa em uma variedade de doenças humanas, doença autoimune, inflamação, artrite, câncer e muitas outras doenças associadas com desregulação do TNF-α.

[0455] A produção ou liberação de TNF-α é controlada pelo tipo de estímulo ao qual a célula responde. A atividade de SYK está envolvida na mediaação da produção de TNF-α. Quando estimuladas por IgG, as células aumentam a produção de TNF-α em uma maneira dependente de SYK (isto é, o caminho dependente de SYK). No entanto, quando estimuladas por lipopolissacarideos (LPS), as células produzem TNF-α em uma maneira independente de SYK.

MÉTODOS

[0456] Os compostos da invenção foram testados para seu efeito sobre a liberação de TNF-α sobre células THP-1. Para teste de liberação de TNF-α dependente de SYK (isto é, através de estimulação por IgG), células THP-1 derivadas de células monocíticas humanas foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta linhagem celular foi mantida com um meio do Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (GIBCO™) contendo 10 soro bovino fetal (FBS; GIBCO™) e 0,05 mM de 2-

mercaptoetanol. As células THP-1 foram semeadas a 1x 10^5 células/ 100 µL/ cavidade em lâmina de cultura de 96 cavidades revestida com IgG humana (10 µg/ cavidade, INVITROGEN™), e composto diluído serialmente foi então acrescentado. Depois de um período de incubação de 18 horas a 37°C, os sobrenadantes foram coletados para a determinação do nível de TNF-α por ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA), e as células remanescentes foram submetidas a um teste MTT (sal de tetrazólio amarelo) para determinar os efeitos citotóxicos do composto.

[0457] Para teste de liberação de TNF-α independente de SYK (isto é, através de estimulação com lipopolissacarideos (LPS)), células THP-1 derivadas de células monocíticas humanas foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta linhagem celular foi mantida com um meio RPMI (GIBCO™) contendo 10 soro bovino fetal (FBS, GIBCO™) e 0,05 mM de 2-mercaptoetanol. As células THP-1 foram semeadas a 1x 10^5 células/ 100 µL/ cavidade em lâminas de cultura de 96 cavidades, e tratadas com lipopolissacarideos (1 µg/ml), e composto diluído serialmente foi então acrescentado. Depois de um período de incubação de 18 horas a 37°C, os sobrenadantes foram coletados para a determinação do nível de TNF-α por ELISA, e as células remanescentes foram submetidas a um teste MTT para determinar os efeitos citotóxicos do composto.

RESULTADOS

[0458] Os compostos de Fórmula (I) apresentaram propriedades farmacológicas úteis. Conforme usado aqui, neste pedido de patente, controle usado sem a presença de um inibidor indica zero % de inibição de liberaçao de TNF-α.

[0459] Em determinadas modalidades, os compostos de Fórmula (I) apresentaram uma percentagem de inibição de mais de 50 em concentração de 0,3 μM em uma maneira dependente de SYK (por exemplo, estimulação por IgG). Especificamente, em concentração de 0,3 μM, os Compostos 6 e 151 da presente invenção apresentaram uma percentagem de inibição maior do que aquelas apresentadas por R406, um inibidor de quinases amplamente conhecido, em teste de liberação de TNF-α dependente de SYK (isto é, liberação estimulada por IgG). Além disso, o Composto 6 da presente invenção apresentou uma percentagem de inibição maior do que ou igual àquelas apresentadas por dexametasona, um inibidor bem conhecido do TNF-α, em teste de liberação de TNF-α independente de SYK (isto é, liberação estimulada por LPS).

[0460] Por exemplo, o Composto 152 de Fórmula (I), 2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona (vide a Tabela 3, e o Composto 151) apresentaram uma maior percentagem de inibição da liberação de TNF-α em uma maneira dependente de SYK em uma concentração de 0,3 μM. Os dados da percentagem de inibição dos compostos representativos de Fórmula (I) são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Inibição da Liberação de TNF-α

	Estimulação por IgG		**Estimulação por LPS**	
N° do Composto	**A 0,3 μM**	**A 1 μM**	**A 0,3 μM**	**A 1 μM**
6	51,9	83,0	58,0	68,9
152	80,5	82,9	n.d.	n.d.
R406	49,9	87,4	n.d.	n.d.

	Estimulação por IgG		Estimulação por LPS	
N° do Composto	A 0,3 μM	A 1 μM	A 0,3 μM	A 1 μM
Dexametasona	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.; não determinado

3. Teste da Viabilidade Celular: Inibição por RET

[0461] Os compostos da invenção são testados para seus efeitos sobre a viabilidade celular em várias linhagens celulares de câncer humano tais como MTC-TT para ilustrar a eficácia da invenção.

[0462] O proto-oncogene RET codifica uma tirosina quinase receptora para membros da família de moléculas de sinalização extracelular do fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais. A perda por ret de mutações de função está associada com o desenvolvimento da doença de Hirschsprung, ao passo que o ganho de mutações de função está envolvido no desenvolvimento de vários tipos de câncer humano, incluindo carcinoma medular da tiróide, neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2A (MEN2A) e 2B (MEN2B), feocromocitoma e hiperplasia da paratiróide.

MÉTODOS

[0463] De modo a visar a viabilidade celular dependente de RET, a linhagem celular de carcinoma medular da tiróide, MTC-TT representando MEN2A foi utilizado para testar os compostos da invenção. MTC-TT foram cultivadas em RPMI contendo 15 soro de vitelo bovino (Hyclon™ of Thermo™) e suplementado com 2 mM de L-Glutamina. As células foram cultivadas em uma densidade de $5x10^4$ células/ 100 μL/ cavidade em duplicata em lâminas de 96 cavidades por um dia e tratadas com diferentes concentra-

ções de composto de teste. A viabilidade celular para MTC-TT dois dias depois de tratamento com fármaco foi medida por Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega™) de acordo com as instruções do fabricantre. O valor da IC50 do composto de teste foi calculado em Gradpad Prism 5 a menos que especificado de modo diverso.

RESULTADOS

[0464] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, controle usado sem a presença de um inibidor indica concentração de inibição de 50% (IC50) da viabilidade celular.

[0465] Os compostos de Fórmula (I) apresentaram uma faixa de inibição maior do que 100 nM na concentração de IC50. Especialmente, os Compostos 8 e 136 da presente invenção apresentaram um nível de inibição maior do que aqueles apresentados por Vandetinib e Sunitinib, um inibidor de quinases amplamente conhecido, na linhagem de células cancerosas induzida por RET.

[0466] Por exemplo, o Composto 8 de Fórmula (I), cloridrato de (S)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona, (vide a Tabela 4) apresentou inibição 6 vezes maior na medição da IC_{50} do que as que surgiram por Vandetanib (AstraZeneca™) e Sunitinib (Pfizer™), os quais são um antagonista do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Os dados de inibição de IC50 dos compostos representativos de Fórmula (I) da presente invenção são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Viabilidade Celular por Inibição da RET quinase

Nº do Composto	MTC-TT (IC50 nM)	Nº do Composto	MTC-TT (IC50 nM)
8	14	Vandetanib	81,6
136	33	Sunitinib	116,7

4. Teste da Viabilidade Celular: Inibição de Células FLT3-ITD-Positivas

[0467] Compostos da invenção são testados para seus efeitos sobre a inibição de FLT3-ITD na linhagem de células de leucemia aguda humana (MV4-11). FLT3 é essencialmente expressado em células progenitoras hematopoiéticas imaturas bem como em células mieloides maduras. Pertence à família de tirosinas quinases receptoras (RTK) tipo III incluindo KIT, FMS, e PDGFR. É ativada por ligação a FL, o que leva a aumento da atividade de quinase e ativação do caminho de sinalização a jusante incluindo STAT5, Ras, e P13 Quinase.

[0468] As mutações FLT3-ITD (Duplicação Tandem Interna) no domínio justamembrana são o defeito molecular observado com maior frequência na leucemia mieloide aguda (AML). A FLT3-ITD induz dimerização independente de ligante, autofosforilação e ativação constitutiva, e é capaz de transformar células hematopoiéticas. Clinicamente, FLT3-ITD é conhecida por aumentada leucocitose, contagem de blastos aumentada, taxa de recidiva aumentada, reduzida sobrevida livre de doença, e baixa sobrevida global. Portanto, FLT3-ITD é um atraente alvo molecular para terapia da leucemia mieloide aguda.

MÉTODOS

[0469] Compostos da invenção foram testados para efeito de viabilidade celular sobre células MV4-11. Para teste da viabi-

lidade celular, células MV4-11 expressando FLT3-ITD humana foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta linhagem celular foi mantida com um meio do Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (HyClone™) contendo 10 soro de vitelo bovino (BCS; Hyclone™) suplementado com ferro. As células MV4-11 foram semeadas a 2x 10^4 células em lâminas de cultura de 96 cavidades, e composto diluído serialmente foi então acrescentado. Depois de um período de incubação de 72 horas a 37°C, a viabilidade celular foi medida usando o teste ATPLite 1step (Perkin-Elmer™) que se baseia na quantificação do ATP de células viáveis. O teste CellTiter Aqueous (Promega™) também foi realizado em paralelo como um teste ortogonal. Os valores da IC50 foram calculados usando regressão não-linear e definidos como a concentração necessária para uma redução de 50% na luminescência ou na absorvência de células tratadas versus células controle não tratadas (Prism™ Software).

RESULTADOS

[0470] Os compostos de Fórmula (I) apresentaram uma inibição de mais de 10 nM na concentração de IC_{50}. Especialmente, os Compostos 8 e 136 da presente invenção apresentaram um nível de inibição maior do que os apresentados por Vandetinib e Sunitinib na linhagem de células cancerosas induzida por FLT3-ITD.

[0471] Por exemplo, o Composto 8 de Fórmula (I), (S)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona cloridrato, apresentou inibição 10 a 30 vezes maior na IC_{50} do que as que surgiram por Sunitinib (Pfizer) e PKC-

412(Novartis), antagonistas amplamente conhecidos do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Os dados de inibição de IC50 dos compostos representativos de Fórmula (I) (por exemplo, Composto 6 e Composto 136) são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Viabilidade Celular por Linhagem de Células de Câncer Induzido por FLT3-ITD

Nº do Composto	MV-4-11 (IC50 nM)	Nº do Composto	MV-4-11 (IC50 nM)
8	0,1	Sunitinib	3,8
136	0,1	PKC-412	11,7

5. Teste da Viabilidade Celular: Inibição de JAK2

[0472] Os compostos da invenção são testados para seus efeitos sobre a inibição de JAK2 na linhagem de células eritroleucêmicas humanas (HEL) para ilustrar a eficácia no nível celular. A família de quinases Janus-associadas (JAK), consistindo em quatro proteínas tirosinas quinases diferentes JAKl, JAK2, JAK3, e TYK2, desempenha uma função importante na sobrevida, na proliferação, e na diferenciação celulares. Uma única mutação no gene JAK2 codificando uma substituição valina para fenilalanina, V617F, resulta em atividade de quinase constitutiva e estimula hematopoiese desregulada. JAK2 V617F é frequentemente detectada em distúrbios mieloproliferativos (MPDs), um grupo de distúrbios de células-tronco hematopoiéticas clonais que incluem policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), e mielofibrose idiopática (IMF), todas as quais têm o potencial de se transformar para leucemia mieloide aguda. JAK2 V617F é fosforilada constitutivamente e é capaz de ativar si-

nalização a jusante na ausência de estimulação de citocinas.

[0473] JAK2 também é um mediacor chave da sinalização, a jusante de uma variedade de receptores de citocinas e de fatores de crescimento. Em particular, JAK2 fosforila a família de proteínas de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT). Uma vez fosforiladas, STATs dimerisam e translocam para o núcleo onde lgam DNA e regulam a expressão de genes alvo. A sinalização JAK2/STAT tem sido implicada no acionamento tanto dos caminhos de regulação do ciclo celular quanto anti-apoptóticos.

MÉTODOS

[0474] Os compostos da invenção foram testados para efeito de viabilidade celular sobre células HEL. Para testes da viabilidade celular, células HEL expressando JAK2 V617F humana foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta linhagem celular foi mantida com um meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (HyClone™) contendo 10 soro de vitelo bovino (BCS; Hyclone™) suplementado com ferro. As células HEL foram semeadas a 2x 10^4 células em lâminas de cultura de 96 cavidades, e composto diluído serialmente foi então acrescentado. Depois de um período de incubação de 72 horas a 37°C, a viabilidade celular foi medida usando o teste ATPLite 1step (Perkin-Elmer™) que se baseia na quantificação de ATP das células viáveis. O teste CellTiter Aqueous (Promega™) também foi realizado em paralelo como uma prova ortogonal. Os valores da IC_{50} foram calculados usando regressão não linear e definidos como a concentração necessária para uma redução de 50% na luminescência ou na absorvência de células tratadas versus células controle não tratadas (Software Prism™).

RESULTADOS

[0475] Os Compostos de Fórmula (I) apresentaram uma inibição de mais de 10 nM na concentração de IC50. Especialmente, os compostos 137 e 139 da presente invenção apresentaram um nível de inibição maior do que aqueles apresentados por Sorafenib (Bayer), um conhecido inibidor de quinases de Raf, VEGFR e PDGFR em linhagem celular de câncer.

[0476] Por exemplo, o Composto 139, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona, (vide a Tabela 6, composto 139) apresentou inibição cerca de 10 vezes maior em termos da medição da IC_{50} do que aquelas que surgiram por Sorafenib (Bayer). Os dados de inibição de IC50 dos compostos representativos de Fórmula (I) da presente invenção são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Viabilidade Celular por Inibição da Quinase JAK2

N° do Composto	HEL (IC50 nM)	N° do Composto	HEL (IC50 nM)
139	152	Sorafenib	>1000
137	89		

6. Neuroproteção contra Morte Celular Dopaminérgica mediada por LRRK2 por Inibição de LRRK2

[0477] A doença de Parkinson (PD) é uma doença neurodegenerativa progressiva que ocorre em cerca de 1 da população acima de 65 anos de idade. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substantia nigra é um importante fenótipo patológico da doença de Parkinson, resultando em reduzida secreção de dopamina. Durante a útlima década, mais de dez loci PARK foram mapeados e vários genes tais como LRRK2, α-sinucleína, PINK1,

Parkin e DJ-1, foram identificados como genes correspondentes a estes loci PARK.

[0478] LRRK2 foi identificado recentemente como um gene causador da doença de Parkinson correspondente ao locus PARK8. LRRK2 é particularmente importante porque os sintomas da doença de Parkinson causados por mutações de LRRK2 são os mais similares aos sintomas dos casos da doença de Parkinson idiopática. A proteína está amplamente presente no citoplasma, mas também associa com a membrana externa mitocondrial. A expressão de LRRK2 mutante induziu morte celular apoptótica em células de neuroblastoma e em neurônios corticais de camundongos. Foi demonstrado que algumas mutações em LRRK2, tais como G2019S, estão associadas com a doença de Parkinson.

MÉTODOS

[0479] SN4741, uma linhagem celular dopaminérgica murina foi cultivada em DMEM contendo 10 FBS a 37°C, respectivamente. Células SN4741 ($1,5x10^4$/ cavidade) foram semeadas em lâminas de 48 cavidades 1 dia antes de transfecção transitória com 1 μg dos plasmídeos pcDNA3.1 de um ou ouro vetor, cDNA de LRRK selvagem, cDNA de LRRK G2019S, por precipitação de $CaCl_2$ padrão. Dois dias depois da transfecção, as células foram tratadas com 100 μM de peróxido de hidrogênio por 1 dia e a viabilidade celular foi medida por teste de cristal violeta. Para tratamento com composto, os compostos de teste foram acrescentados a 0,05 μM, 0,5 μM e 5 μM e as células foram incubadas por 1 hora antes do acréscimo de peróxido de hidrogênio.

RESULTADOS

[0480] Células SN4741 foram transfectadas com plasmídeos contendo a LRRK2 selvagem ou G2019S e incubadas em seguida por 2

dias seguida pelo acréscimo de 100 μM de peróxido de hidrogênio por 24 h para sensibilizar as mesmas a estresse oxidativo. A sobrevida celular foi avaliada usando o cristal violeta. Conforme mostrado na Tabela 7, depois de tratamento com peróxido de hidrogênio, cerca de 49 a 51 de morte celular em células transfectadas com vetor vazio comparadas com células não submetidas a estresse oxidativo. Células superexpressando LRRK2 selvagem e G2019S apresentaram aumentada morte celular pr 35,7 a 40,4 e 29,1 a 30,8, respectivamente, consistente com os dados anteriores de que a combinação de expressão de quer LRRK2 selvagem ou G2019S com estresse oxidativo aumento sinergicamente a morte celular, com o efeito mais forte sendo observado com G2019S.

[0481] Conforme mostrado na Tabela 7, o Composto 6 de Fórmula (I), o qual é 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidina-5(6H)-ona, e o Composto 102, o qual é 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona, apresentaram efeitos protetores aumentados contra morte celular associada com LRRK2 em células SN4741 superexpressando quer LRRK2 selvagem ou LRRK2 G2019S a 0,05 uM e superior em comparação com os observados com controle de vetor, DMSO, ou controles de H_2O_2.

Tabela 7. Percentagem de Morte Celular

		Compostos	
	Concentração	**102**	**6**
Vetor	DMSO	49,0	51,7
	0,05 uM	50,0	54,2
	0,5 uM	54,4	57,5
	5 uM	50,5	42,5
LRRK2 WT	DMSO	40,4	35,7
	0,05 uM	49,9	62,2
	0,5 uM	55,3	62,2
	5 uM	46,5	49,7
LRRK2 G2019S	DMSO	29,4	29,1
	0,05 uM	54,9	53,5
	0,5 uM	56,0	56,9
	5 uM	44,0	45,8
Controle de H_2O_2	N.T	**51,3**	
	DMSO	**50,6**	

N.T: Tratamento com H_2O_2 somente sem tratamento com composto

7. Inibição de Quinase In Vitro

[0482] Até 518 quinases diferentes foram identificadas em humanos. Elas agem sobre moléculas pequenas tais como lipídeos, carboidratos, aminoácidos, e nucleotídeos. Para determinar o âmbito dos efeitos inibidores de um composto representativo de Fórmula (I) sobre quinases conhecidas, o Composto 6 foi testado contra 104 quinases disponíveis comercialmente (Ambit Biosciences™) em vitro. 104 quinases incluíram ABL 1 (E255K)-fosforilada, ABL 1 (T315I)-fosforilada, ABL 1 -fosforilada, ACVR1B, ADCK3, AKT1, AKT2, ALK, AURKA, AURKB, AXL, BMPR2,

BRAF, BRAF(V600E), BTK, CDK11, CDK2, CDK3, CDK7, CDK9, CHEK1, CSF1R, CSNKID, CSNK1G2, DCAMKL1, DYRK1B, EGFR, EGFR(L858R), EPHA2, ERBB2, ERBB4, ERK1, FAK, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, GSK3B, IGF1R, IKK-α, IKK-β, INSR, JAK2(domínio catalítico JH1), JAK3(domínio catalítico JH1), JNK1 , JNK2, JNK3, KIT, KIT(D816V), KIT(V559D,T670I), LKB1, LRRK2, LRRK2(G2019S), MAP3K4, MAPKAPK2, MARK3, MEK1, MEK2, MET, MKNK1, MKNK2, MLK1, MTOR, p38-alfa, p38-beta, PAK1, PAK2, PAK4, PCTK1, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CG, PIM1, PIM2, PIM3, PKAC-alfa, PLK1, PLK3, PLK4, PRKCE, PYK2, RAF1, RET, RIOK2, ROCK2, RSK2, SNARK, SRC, SRPK3, SYK, TAK1, TGFBR1 , TIE2, TRKA, TSSK1B, TYK2(domínio catalítico JH1), ULK2, VEGFR2, YANK3 e ZAP70.

RESULTADOS

[0483] Atividade de inibição do Composto 6 foi reportada como percentagem de controle onde os números menores indicam atividades mais fortes. A Tabela 8 resume 29 quinases diferentes cuja atividade foi significativamente inibida pela presença do Composto 6. Convencionalmente, a percentagem de controle de menos de 35 é considerada como sendo inibição significativa da atividade de quinase uma vez que o valor numérico 35 é frequentemente usado como um limiar.

Tabela 8.

Perfil de Inibição de Quinase da Percentagem de Controle Menor do que 35

Quinase	% de inibição	Quinase	% de inibição
ALK	29	LRRK2	2,2
AURKA	31	LRRK2(G2019S)	2,2
AXL	11	MLK1	2,8

Quinase	% de inibição	Quinase	% de inibição
BMPR2	0	PAK4	21
CSF1R	5,2	PDGFRB	19
FAK	34	PLK4	13
FLT3	28	PYK2	32
JAK2	3	RET	16
JAK3	4,4	RSK2	18
JNK1	4,8	SNARK	3,6
JNK2	25	SRPK3	2,6
JNK3	7	SYK	8,4
KIT	11	TAK1	1
KIT(D816V)	9,3	TYK2	16
LKB1	18		

8. Inibição do Crescimento de Linhagens Celulares de Câncer

[0484] Os compostos da invenção apresentaram potente inibição de várias linhagens celulares de câncer. As 60 linhagens celulares do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH, *National Institute of Health*) (*U.S. Department of Health & Human Services*) foram usadas para testar os compostos. As linhagens celulares de câncer testadas incluem, por exemplo, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3, 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, PC-3, DU-145, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, e MDA-MB-

468.

RESULTADOS

[0485] O Composto 6 foi testado para sua potência na inibição do crescimento (IC50) e citotoxicidade (LC50) com respeito a 60 linhagens celulares NIH listadas. O Composto 6 apresentou potência na faixa de concentração de nM a µM. Conforme mostrado na Tabela 9, o Composto 6 reprimiu a proliferação de linhagens celulares associadas com leucemia, câncer pulmonar, câncer de colon, câncer do sistema nervoso central, melanoma, câncer de ovário, câncer renal, câncer de próstata, e câncer de mama.

Tabela 9. Viabilidade Celular e Inibição pelo Composto 6 (Concentração Molar)

Tipo de câncer	Linhagem celular	GI50	IC50	LC50	TGI
Leucemia	CCRF-CEM	2,09E-06	4,07E-06	0,0001	0,0001
Leucemia	HL-60(TB)	8,71E-07	1,86E-06	0,0001	5,01E-06
Leucemia	K-562	3,16E-06	3,98E-06	0,0001	0,0001
Leucemia	MOLT-4	2,24E-06	3,63E-06	0,0001	7,76E-06
Leucemia	RPMI-8226	2,95E-06	5,5E-06	0,0001	9,12E-05
Leucemia	SR	7,08E-07	2,51E-06	0,0001	2,69E-05
NSCLC	A549/ATCC	3,80E-	6,31E-06	0,0001	0,0001

Tipo de câncer	Linhagem celular	GI50	IC50	LC50	TGI
		06			
NSCLC	EKVX	2,88E-06	7,59E-06	0,0001	1,2E-05
NSCLC	HOP-62	4,37E-06	8,91E-06	7,94E-05	1,86E-05
NSCLC	HOP-92	1,00E-04	0,0001	0,0001	0,0001
NSCLC	NCI-H226	3,24E-06	8,32E-06	0,0001	1,78E-05
NSCLC	NCI-H23	3,24E-06	6,92E-06	5,01E-05	1,38E-05
NSCLC	NCI-H322M	2,29E-06	2,14E-05	0,0001	2,88E-05
NSCLC	NCI-H460	1,62E-06	2,4E-06	6,46E-05	1,51E-05
NSCLC	NCI-H522	2,34E-06	7,59E-06	3,47E-05	0,0001
Câncer de colon	COLO 205	3,09E-06	5,25E-06	4,57E-05	1,45E-05
Câncer de colon	HCC-2998	1,12E-05	2,51E-05	0,0001	3,8E-05
Câncer de colon	HCT-116	8,71E-07	1,32E-06	7,59E-05	1,23E-05
Câncer de colon	HCT-15	5,37E-07	7,59E-07	0,0001	3,16E-05
Câncer	HT29	3,89E-	7,08E-06	0,0001	9,55E-

Tipo de câncer	Linhagem celular	GI50	IC50	LC50	TGI
de colon		06			05
Câncer de colon	KM12	1,45E-06	2,69E-06	2,4E-05	5,37E-06
Câncer de colon	SW-620	1,91E-06	2,82E-06	7,41E-05	1,29E-05
Câncer do SNC	SF-268	3,09E-06	1,29E-05	0,0001	3,55E-05
Câncer do SNC	SF-295	2,95E-06	6,76E-06	5,62E-05	7,76E-06
Câncer do SNC	SF-539	5,25E-06	1,35E-05	0,0001	3,89E-05
Câncer do SNC	SNB-19	1,82E-05	6,46E-05	0,0001	0,0001
Câncer do SNC	SNB-75	5,75E-06	7,76E-05	0,0001	8,13E-05
Câncer do SNC	U251	6,17E-06	1,17E-05	0,0001	0,0001
Melanoma	LOX IMVI	1,41E-06	2,63E-06	9,12E-05	1,66E-05
Melanoma	MALME-3M	2,63E-06	9,77E-06	3,24E-05	7,94E-06
Melanoma	M14	1,55E-06	3,31E-06	3,24E-05	8,32E-06
Melanoma	MDA-MB-435	1,29E-06	2,57E-06	9,77E-06	3,55E-06
Melanoma	SK-MEL-28	4,68E-	1,1E-05	5,01E-05	1,74E-

Tipo de câncer	Linhagem celular	GI50	IC50	LC50	TGI
		06			05
Melanoma	SK-MEL-5	1,23E-06	2,14E-06	5,13E-06	2,51E-06
Melanoma	UACC-257	4,27E-06	8,71E-06	4,57E-05	1,29E-05
Melanoma	UACC-62	1,82E-06	3,98E-06	2,75E-05	6,92E-06
Câncer de Ovário	OVCAR-3	1,35E-06	3,63E-06	4,68E-05	3,98E-06
Câncer de Ovário	OVCAR-4	1,74E-06	9,12E-06	0,0001	3,63E-05
Câncer de Ovário	OVCAR-5	2,82E-05	7,41E-05	0,0001	9,33E-05
Câncer de Ovário	OVCAR-8	3,31E-06	5,01E-06	0,0001	4,07E-05
Câncer de Ovário	NCI/ADR-RES	2,34E-06	4,37E-06	0,0001	7,41E-06
Câncer de Ovário	SK-OV-3	4,90E-07	E-05	0,0001	0,0001
Câncer	786-0	2,04E-	8,13E-06	0,0001	0,0001

Tipo de câncer	Linhagem celular	GI50	IC50	LC50	TGI
Renal		06			
Câncer Renal	A498	2,51E-06	0,0001	0,0001	0,0001
Câncer Renal	ACHN	7,08E-07	2,24E-06	0,0001	8,51E-05
Câncer Renal	CAKI-1	2,82E-07	1,29E-06	0,0001	6,31E-06
Câncer Renal	RXF 393	1,45E-06	2,14E-05	0,0001	2,34E-05
Câncer Renal	SN12C	4,07E-06	1,29E-05	0,0001	0,0001
Câncer Renal	TK-10	6,03E-06	3,63E-05	0,0001	4,47E-05
Câncer Renal	UO-31	7,76E-07	1,62E-05	0,0001	2,29E-05
Câncer de Próstata	PC-3	2,29E-06	4,68E-06	9,33E-05	1,29E-05
Câncer de Próstata	DU-145	1,55E-06	6,03E-06	0,0001	1,95E-05
Câncer de Mama	MCF7	2,82E-06	4,07E-06	0,0001	1,26E-05
Câncer de Mama	MDA-MB-231/ATCC	1,23E-05	0,0001	0,0001	0,0001
Câncer	HS 578T	1,95E-	4,37E-05	0,0001	1,41E-

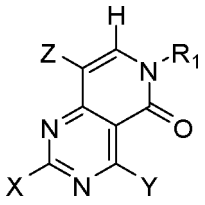
Tipo de câncer	**Linhagem celular**	**GI50**	**IC50**	**LC50**	**TGI**
de Mama		06			05
Câncer de Mama	BT-549	1,58E-06	4,57E-06	1,41E-05	4,37E-06
Câncer de Mama	T-47D	3,09E-06	8,51E-06	0,0001	2,63E-05
Câncer de Mama	MDA-MB-468	1,78E-06	4,68E-06	0,0001	7,08E-06

*NSCLC: Câncer de pulmão de células Não- Pequenas; GI, inibição do crescimento; LC, concentração letal; TGI, inibição do crescimento total.

[0486] Apesar desta invenção ter sido particularmente demonstrada e descrita para modalidades de exemplos da mesma, será entendido por aqueles versados na técnica que podem ser feitas várias alterações na forma e em detalhes na mesma sem se afastar do âmbito da invenção englobada pelas reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que: R^1 é H,

X é NR^2R^3 ou NR^4R^5,

Y é NHR^6 e

Z é H, em que:

R^2 e R^3, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam:

i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros não tendo nenhum heteroátomo diferente do átomo de nitrogênio ao qual R^2 e R^3 são ligados, em que o referido grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 2 R^7 e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com 0 a 4 R^8, em que R^7 é hidróxi, heterocicloalquila, ou NR^9R^9 e R^8 é hidróxi(C_1-C_6)alquila, arila, $COOR^9$, $(CH_2)_nNR^9R^9$, ou $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, em que cada n é de modo independente 1, 2, ou 3 e a arila é opcionalmente substituída com halo; ou

ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona;

cada R^9 é selecionado de modo independente entre H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquinila, C_2-C_6 alquila ciano, C_2-C_6 alquilsulfona, C_3-C_6 cicloalquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, arila, aril(C_1-C_6) alquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquinila, alquilciano, alquilsulfona, sulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, arilalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

R^{10} é $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, ou $S(O)_nR^9$, em que n é 1 ou 2;

R^4 é selecionado entre H, C_1-C_6 alquila, ou hidróxi(C_1-C_6) alquila;

R^5 é aril(C_1-C_3)alquila ou C_3-C_8 heterocicoalquila, em que o grupo arila é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 3 R^{11}, em que R^{11} é selecionado de modo independente entre OR^9, NR^9R^9, NR^9COR^9, ou $NR^9S(O)_nR^9$, em que n é 1 ou 2; em que o grupo C_3-C_8 heterocicoalquila é substituído por C_1-C_3 alquila

R^6 é arila, R^6 é opcionalmente substituído, CF_3, OCF_3, halo(C_1-C_4)alquila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, OR^{13}, $OC(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, C ou $NR^{15}R^{16}$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, arilalquila, é opcionalmente substituída com R^{25},

em que a arila de R^6 é selecionada de modo independente entre:

i) um grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros;

ii) um grupo arila bicíclica de 8 a 10 membros tendo

0 a 5 heteroátomos selecionados de modo independente entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona;

iii) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo 0 a 5 heteroátomos de modo independente nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfóxido ou sulfona; ou

iv) um grupo arila bicíclica insaturada ou parcialmente insaturada de 8 a 10 membros tendo uma carbonila, carboxamida ou sulfoxamida;

cada R^{13} é selecionado de modo independente entre H, C_4-C_6 alquila, C_2-C_6 alquilsulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, ou heteroarila, em que a alquila, alquilsulfona, alquilsulfonamida, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, arila, arilalquila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com R^{25};

R^{15} e R^{16}, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam:

i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído com R^{25};

ii) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros é opcionalmente substituído com R^{25};

iii) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos

selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona ou sulfóxido, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; ou

iv) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, sulfóxido, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14};

cada R^{25} é selecionado de modo independente entre hidróxi, hidróxi(C_1-C_6)alquila, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, aril(C_1-C_6)alquila, arila, halo, haloalquila, oxo, oxima, SR^{13}, OCF_3, OR^{13}, $OC(O)CH_2R^{13}$, $NR^{13}R^{13}$, $NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nNR^{13}R^{13}$, $COOR^{13}$, CN, $C(O)R^{13}$, $C(O)CF_3$, $CONR^{15}R^{16}$, $CONH_2$, $S(O)_nR^{13}$, $S(O)_nNR^{13}R^{13}$, ou $NR^{15}R^{16}$, em que cada n é de modo independente 1 ou 2 e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com C_1-C_3 alquila, e em que o referido grupo R^{13} é de modo independente H, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila C_2-C_6 alquil ciano, C_2-C_6 alquil sulfona, C_2-C_6 sulfonamida, C_3-C_6 cicloalquila, C_3-C_8 heterocicloalquila, C_4-C_6 cicloalquenila, arila, aril(C_1-C_6)alquila, haloalquila ou heteroarila; ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que NR^2R^3 é um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros não tendo

nenhum heteroátomo diferente do átomo de nitrogênio ao qual R^2 e R^3 são ligados, em que o referido grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é substituído de modo independente em um ou mais átomos de carbono com 1 a 2 R^7 e opcionalmente substituído em um ou mais átomos de carbono com 0 a 4 R^8, em que R^7 é hidróxi, heterocicloalquila, ou NR^9R^9 e R^8 é hidróxi$(C_1$-$C_6)$alquila, arila, $COOR^9$, $(CH_2)_nNR^9R^9$, ou $(CH_2)_nNR^9R^{10}$, em que cada n é de modo independente 1, 2, ou 3 e a arila é opcionalmente substituída com halo e o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é substituído com hidróxi ou amino, o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é azetidina, piperidina ou pirrolidina, em que a azetidina, piperidina ou pirrolidina é substituída de modo independente com 1 a 3 grupos hidróxi ou amino e opcionalmente e de modo independente substituído com hidroximetila no um ou mais átomos de carbono.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{15} e R^{16}, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam:

i) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros é opcionalmente substituído com R^{25};

ii) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros é opcionalmente substituído com R^{25};

iii) um grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona ou sulfóxido, em que o grupo monocíclico saturado ou parcialmente saturado de 3 a 8 membros tendo 1 a 2 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}; ou

iv) um grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, sulfóxido, em que o grupo bicíclico saturado ou parcialmente saturado de 8 a 12 membros tendo 1 a 3 heteroátomos é opcionalmente substituído com R^{13} ou R^{14}.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^6 é o grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros ou o grupo arila bicíclica de 9 a 10 membros e em que grupo arila monocíclica de 5 a 6 membros é fenila e o grupo arila bicíclica de 9 a 10 membros é naftila, quinolinila, indazolila, indolila, ou di-hidrobenzodioxinila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o grupo fenila compreende 1 a 4 grupos substituintes selecionados entre o grupo consistindo em amino, hidróxi, CF_3, OCF_3, fenila, fenóxi, piperazinila e morfolino.

6. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado entre:

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

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

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

2-((1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorornetil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;

cloridrato de 2-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(3 -(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 -djpirimidin- 5(6H)-ona;

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

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

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

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

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

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

ona;

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

N-(2-((5-oxo-4-(3-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

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

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

N-(1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil) fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperidin-4-il)ciclopropanossulfonamida;

cloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

2-morfolino-4-(4-(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-c]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilammo)pirido[4,3- d] pirimidin- 5 (6H)-ona ;

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

2-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilarnino)pirido[4,3- d] pirimidin- 5 (6H)-ona ;

2-(3-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-di-hidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)-4- (4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

cloridrato de (R)-2-(pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(3-(trifluorometil)-5,6-di-hidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

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

2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 -d]pirimidin-5 (6H)-ona;

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

cloridrato de 2-(piperidin-4-ilmetilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

N-(2-((5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

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

2-(ciclo-hexilamino)-4-(4-

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

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

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

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

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

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

2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- djpirimidin- 5 (6H)-ona ;

(S)-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4 , 3 -d]pirimidin- 5 (6H)-ona ;

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

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

ona ;

etila 1-(5-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimifin-2-il)piperidina-4-carboxilato;

2-(4-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-(4-(hidroximetil)piperidina- 1 -carbonil)piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 d/]pirimidin-5 (6H)-ona;

2-((1S,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin- 5 (6H)-ona ;

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

2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-di]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(2-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(3-

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

2-(2-morfolinoetilamino)-4-(3 (trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 -djpirimidin- 5(6H)-ona;

2-(3-aminociclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

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

(R)-2-(2-hidróxi-l-feniletilaniino)-4-(3-(trifluorometil)fenilaminopirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

(S)-2-(l-hidróxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d|pirimidin-5(6H)-

ona;

1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-2,2,2-trifluoro-N-(1-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6- di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)acetamida;

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

2-((1S,2S)-2-(fenilsulfonil)ciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido [4,3 -d]pirimidin-5 (6H)-ona;

2-((1S,,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

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

N-((1R,2S)-2-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida;

N-((1R,4R)-4-(5-oxo-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)ciclo-hexil) acetamida;

2-((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclo-hexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-morfolinopirido[4,3- d]pirimidin-ona;

4-(3 ,5 bis(trifluorometil)fenilamino)-2-((1r,4r)-4-hidroxiciclo-hexilamino)pirido [4 , 3 d]¾pirimidin- 5 (6H)-ona ;

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

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

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

cloridrato de (S)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido [4,3- d] pirimidin- 5 (6H)-ona;

cloridrato de 4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-2-(piperidin-4-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin- 5(6H)-ona;

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

(S)-4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-(l-metilpirrolidin-3-ilamino) pirido [4 , 3 -d] pirimidin- 5 (6H)-ona ;

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

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

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

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

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

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

N-((1r,4r)-4-(4-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido [4,3-d]pirimidin-2-

ilamino)ciclo-hexil) acetamida;

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

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

1-(4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-4-hidróxi-piperidina-4-carboxilato de metila;

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

2-((l1R,4R)-4-aminociclo-hexilamino)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

cloridrato de (S)-4-(fenoxifenilamino)-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(H)-ona;

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

N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)metanossulfonamida;

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-(metila

sulfonil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin- 5(6H)-ona;

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

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

N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il-amino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

N-metil-N-(2-((4-(4-(metilsulfonil)fenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

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

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

2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3- d]pirimidin-5(6H)-ona;

cloridrato de 4-(4-(5-oxo-2-(piperidin-4-ilmetilamino)-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil) morfolina 4-óxido;

cloridrato de 4-(4-morfolinofenilamino)-2-(piperidin-4-ilmetilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

N-metil-N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-

ilarnino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)metil)fenil)ciclopropanossulfonamida;

N-(2-((4-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-5,6-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino) metil)fenil)metanossulfonamida;

2-(2-aminobenzilamino)-4-(4-morfolinofenilamino) pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(4-morfolinofenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-((1R,2R)-2-aminociclo-hexilamino)-4-(benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilamino)pirido [4,3 - d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3 -(triflurometil)fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-metóxi-3-(triflurometil) fenilamino)pirido [4,3 - d]pirimidin-5 (6H)-ona;

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-

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

2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3 -metóxi-5-(triflurometil)fenilamino) pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(triflurometil)fenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirido [4 , 3 -d]pirimidin-5 (6H)-ona;

4-(3,5-dimetilfenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3- d] pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

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

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

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

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

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido [4 , 3 -d] pirimidin- 5 (6H)-ona

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

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

4-(4-cloro-3-(trifluorometóxi)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4- (hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

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

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

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

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

ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(3-metóxi-5-(trifluorometil)fenilamino) pirido [4,3 -<^pirimidin-5(6H)-ona;

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

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pi rido [4 , 3 -d] pirimidin-5 (6H) -ona ;

4-(4-cloro-3-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il) pirido [4 , 3 -d] pirimidin-5 (6H)-ona ;

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

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il) pirido[4,3-

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

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

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

cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-bromo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d| pirimidin-5(6H)-ona;

8-bromo-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

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

4-(3-bromo-4-metoxifenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

cloridrato de 2- (4-aminopiperidin-1-il)-8-bromo-4-(4-pfenoxifenilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

cloridrato de (R)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-iodo-4-(4-fenoxifenilamino)pirido[4,3-d] pirimidin-5 (6H)-ona;

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidróxi-4-(hidroximetil)piperidin- 1-il)-8-iodopirido[4,3-d]pirimidin-5(6iJ)-ona;

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-8- iodopirido[4,3-d] pirimidin-

5(6H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

cloridrato de (R)-6-(3-arninopirrolidin-1-il)-4-iodo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-ona;

cloridrato de (R)-6-(3 -aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin- 1(2H)-ona;

cloridrato de (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-bromo-8-(4-(trifluorometil)fenilamino)isoquinolin-1(2H)-

ona;

4-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido [4,3 - d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(naftalen-2-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(quinolin-5-ilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona;

4-(3H-indol-2-ilamino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona;

ou

2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-(4-fenoxifenilamino)-8-fenilpirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona.

7. Quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado por ser para uso no tratamento de uma doença mediada por proteína quinase em um sujeito que necessite do mesmo, em que a referida doença mediada por proteína quinase é selecionada entre o grupo consistindo em asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite, dermatite, rinite alérgica, psoríase, escleroderma, urticaria, distúrbios bolhosos, colagenoses, dermatite de contato, eczema, Doença de Kawasaki, rosacea, Síndrome de Sjogren-Larsso, artrite reumatoide, esclerose múltipla, síndrome intestinal inflamatória, doenças associadas com HIV, lúpus, linfoma, osteossarcoma, melanoma, câncer de

mama, câncer renal, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer da tiroide, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer neuronal, câncer pulmonar, câncer uterino, câncer gastrointestinal, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, osteoporose, osteopenia, osteomalacia, osteofibrose, doença de Paget, diabetes, distúrbios proliferativos dos vasos sanguíneos, doenças oculares, doença cardiovascular, restenose, fibrose, aterosclerose, arritmia, angina, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, aneurisma cardíaco ou vascular, vasculite, derrame, arteriopatia obstrutiva periférica, lesão por reperfusão depois de isquemia de um órgão ou de um tecido, choque endotóxico, cirúrgico ou traumático, hipertensão, doença cardíaca valvular, falência cardíaca, pressão sanguínea anormal, vasoconstrição, anormalidade vascular, rejeição de transplante e doenças infecciosas incluindo infecções virais e fúngicas.

8. Formulação farmacêutica compreendendo um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que está em combinação com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo fato de ser para uso na inibição do crescimento de células cancerosas, compreendendo contatar as células cancerosas com o referido composto conforme definido na reivindicação 1.

10. Quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento

de câncer em um sujeito que necessite do mesmo.

11. Quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de doença neurodegenerativa em um sujeito que necessite do mesmo.

12. Quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de doença inflamatória em um sujeito que necessite do mesmo.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12 caracterizado pelo fato de ser para o uso de acordo com a reivindicação 9, em que o referido câncer é leucemia, câncer pulmonar, câncer de colón, câncer do sistema nervoso central, melanoma, câncer de ovário, câncer renal, câncer de próstata, ou câncer de mama.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o referido composto ser selecionado do grupo consistindo de:

2- (4-hidroxipiperidin-l-il) -4- (3- (trifluorometil) fenilamino) pirido [4, 3-d] pirimidina-5 (6H) -ona;

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

Cloridrato de (S) -4- (4-morfolinofenilamino) -2- (pirrolidin-3- ilamino) pirido [4,3-d] pirimidin-5 (6H) - ona;

2- (4- (hidroximetil) piperidin-1-il) -4- (4-

sulfonilfenilamino) pirido [4,3-d] pirimidin-5 (6H) -ona; e

2- (4- (hidroximetil) piperidin-1-il) -4- (4-morfolinofenilamino) pirido [4,3-d] pirimidin-5 (6H) -ona.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12 caracterizado pelo fato de ser para o uso de acordo com a reivindicação 11 ou com a reivindicação 12 ou com a reivindicação 9, em que a referida doença neurodegenerativa é doença de Parkinson ou doença de Alzheimer, ou em que a referida doença inflamatória é asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDs), colite ulcerativa, doença de Crohn, bronquite, dermatite, rinite alérgica, psoríase, escleroderma, urticaria, artrite reumatoide, esclerose múltipla, ou para uso no tratamento doença proliferativa celular ou condição como câncer.

16. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o referido composto ser para uso no tratamento de doença neurodegenerativa de acordo com a reivindicação 11, em que a doença neurodegenerativa é doença de Parkinson ou doença de Alzheimer, em que o referido composto é selecionado do grupo consistindo de:

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

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

17. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por ser para uso no tratamento de doença

inflamatória de acordo com a reivindicação 12, em que o referido composto é selecionado de:

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

2- (4-hidroxi-4- (hidroximetil) piperidin-1-il) -4- (4- metoxi-3- (triflurometil) fenilamino) pirido [4,3d] pirimidin-5 (6H) -ona.