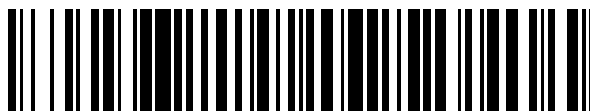


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 124**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
C07D 491/107	(2006.01) A61K 31/436	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01) A61K 31/4365	(2006.01)
C07D 498/08	(2006.01) A61K 31/4375	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01) A61K 31/445	(2006.01)
C07D 491/044	(2006.01) A61K 31/497	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) A61K 31/535	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01) A61K 31/5355	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61K 31/537	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017** **PCT/CN2017/116186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18113584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017** **E 17883905 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022** **EP 3524603**

54 Título: **Inhibidor de FGFR4, método de preparación del mismo y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

19.12.2016 CN 201611177188
15.06.2017 CN 201710453749

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2022

73 Titular/es:

ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD. (100.0%)
No. 3, Lane 898, HaLei Road, China (Shanghai)
Pilot Free Trade Zone, Pudong New Area
Shanghai 201203, CN

72 Inventor/es:

YANG, FEI;
DENG, HAIBING;
YING, HAIYAN;
YU, HONGPING;
CHEN, ZHUI y
XU, YAOCHANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 926 124 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de FGFR4, método de preparación del mismo y uso farmacéutico del mismo

Campo técnico

- 5 La presente invención pertenece al campo de la síntesis de medicamentos y, en particular, se refiere al inhibidor de FGFR4, el método de preparación del mismo y el uso farmacéutico del mismo.

Antecedentes técnicos

- 10 El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) es una familia de 22 polipéptidos estructuralmente relacionados con diversas actividades biológicas que pueden regular la proliferación, diferenciación y migración celular, y desempeña un papel importante en los procesos de desarrollo de extremidades, angiogénesis, reparación tisular, formación de tumores, entre otros. (Eswarakumar et al., 2005 Cytokine Growth Factor Rev16: 139-149; Ornitz and Itoh, 2001 Genome Bio12: Reviews 3005).

- 15 Los receptores del FGF (FGFR) pertenecen a la familia de RPTK o receptores tirosinquinazas. Hasta la fecha, se han identificado cuatro FGFR: FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 (Ullrich and Schlessinger, 1990 Cell 61:203). La interacción entre los receptores y sus correspondientes ligandos del FGF conduce a la dimerización del receptor y la autofosforilación, lo que desencadena varias cascadas de señalización subsiguientes, por ejemplo, MAPK y AKT (Powers et al., 2000 Endocr Relat Cancer 7: 165-197).

- 20 Se encontró que FGFR1-3 estaba sobreexpresado, mutado o translocado en una serie de tumores (entre ellos, mieloma, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y carcinoma hepatocelular), y se le considera un iniciador oncogénico (Chesi et al., 2001 Blood 97:729-726; Gowardhan et al., 2005 Br J Cancer 92: 320-327; Jaakkola et al., 1993 Int J Cancer 54:378-282; Jang et al., 2001 Cancer Res 61: 3541-3543). Algunos inhibidores del FGFR también se han desarrollado en los procesos de desarrollo clínico y preclínico. Sin embargo, algunos estudios previos han demostrado que FGFR1 puede regular el nivel de fosfato; por lo tanto, los pan-inhibidores de FGFR puede presentar problemas de seguridad.

- 25 El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las principales causas de muerte relacionadas con el cáncer en China y es una de las neoplasias malignas de mayor crecimiento anual (Shariff et al., 2009 Expert Rev Gastroenterol Hepato 13: 353-367). En la actualidad, la opción de tratamiento de primera línea es sorafenib; no se ha aprobado aún un tratamiento de segunda línea y, por lo tanto, es necesario continuar utilizando terapias dirigidas con antineoplásicos.

- 30 La sobreexpresión de FGF19 se observa en el 5-10 % de los pacientes con carcinoma hepatocelular, mientras que FGFR4 es un FGFR dominante que se observa en los hepatocitos humanos; se ha demostrado que la alta expresión de FGFR4 en hepatocitos está asociada con la agresividad de los tumores hepatocelulares. Por lo tanto, FGFR4 desempeña un papel muy importante en el hepatocarcinoma. Además, también se considera que la interacción entre FGF19 y FGFR4 está relacionada con la agresividad de otras neoplasias malignas (como el cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de ovario) (Ye et al, 2011 Cancer 5304-5313; Xu et al, 2011 BMC Cancer 11:84; Fawdar et al, 2013 PNAS 110:12426-12431).

- 35 En la actualidad, algunos inhibidores del FGFR han entrado en la fase de investigación clínica como fármacos antineoplásicos, pero, en su mayoría, se trata de inhibidores de FGFR1, 2 y 3, que presentan una inhibición más débil de la actividad de FGFR4. La inhibición de FGFR1-3 tiene efectos secundarios específicos, como hiperfosfatemia. Un inhibidor de FGFR4 altamente selectivo puede tratar, de manera eficaz, el cáncer causado por la señalización anómala de FGFR4 y puede evitar los efectos secundarios ocasionados por la inhibición de FGFR1-3, como la hiperfosfatemia.
- 40 Los inhibidores de molécula pequeña altamente selectivos contra FGFR4 tienen posibles aplicaciones importantes en el campo de las terapias antineoplásicas dirigidas. Por lo tanto, el desarrollo de un nuevo antineoplásico que pueda actuar selectivamente sobre FGFR4, y que sea un buen fármaco candidato, cubrirá las necesidades de las terapias dirigidas contra el cáncer de hígado y otras neoplasias malignas a nivel nacional, y presenta las ventajas de mejor seguridad y mayor selectividad.

- 45 El documento WO 2014/011900 divulga inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

Qiumeng Zhang et al. divulgan el diseño, la síntesis y las actividades antiproliferativas de derivados de 2,6-tiofen sustituido[3,2-d]pirimidina.El documento WO 2014/144373 divulga compuestos de heteroarilo y usos de los mismos.

El documento WO 2016/115412 divulga inhibidores covalentes de FGFR-4 de doble ojiva.

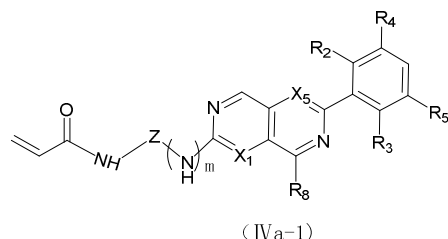
El documento WO 2015/061572 divulga inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

- 50 El documento WO 2015/108992 divulga compuestos heterocíclicos y el uso como inhibidores del receptor FGFR-4.

Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de FGFR4, un método de preparación del mismo y uso farmacéutico del mismo.

- 5 El primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula (IVa-1), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en las reivindicaciones:



En la forma de realización más preferida, el compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye, entre otros, los compuestos definidos en la reivindicación 3.

- 10 El segundo aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar el compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 4.

El tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), del estereoisómero o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 El cuarto aspecto (no conforme a la presente invención) proporciona el uso del compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), del estereoisómero o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de la composición farmacéutica antes mencionada para preparar un medicamento que actúe como inhibidor de FGFR4.

El quinto aspecto de la presente invención proporciona el uso del compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), del estereoisómero o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de la composición farmacéutica antes mencionada para preparar un medicamento para tratar el cáncer.

- 20 Preferiblemente, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma.

- 25 El sexto aspecto (no conforme a la presente invención) proporciona el compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica antes mencionada que se utilice como inhibidor de FGFR4.

El séptimo aspecto de la invención proporciona el compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica antes mencionada para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 30 Preferiblemente, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma.

- 35 El octavo aspecto (no conforme a la presente invención) proporciona un método para inhibir FGFR4, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), del estereoisómero o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de la composición farmacéutica antes mencionada.

El noveno aspecto (no conforme a la presente invención) proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior de la fórmula (IVa-1), del estereoisómero o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de la composición farmacéutica antes mencionada.

- 40 Preferiblemente, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma.

- 45 La serie de compuestos desarrollados por la presente invención tiene fuertes efectos inhibidores sobre la actividad de la quinasa FGFR4 y una selectividad muy alta, y puede utilizarse ampliamente para preparar un medicamento para tratar el cáncer, especialmente el cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago,

cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma. Se espera que los compuestos se conviertan en medicamentos inhibidores de FGFR4 de nueva generación.

- 5 Debe entenderse que dentro del alcance de la presente invención, las distintas características técnicas anteriores de la presente invención y las características técnicas que se describen específicamente a continuación (como en los ejemplos) pueden combinarse entre sí para constituir una solución técnica nueva o preferida. Dadas las restricciones de espacio, no se describirán de forma individual.

Descripción detallada de la invención

- 10 A partir de un estudio a largo plazo y minucioso, los inventores han desarrollado por primera vez un inhibidor de FGFR4 con una estructura de la fórmula (IVa-1); la serie de compuestos tiene efectos inhibidores muy fuertes sobre la actividad de la quinasa FGFR4 y una selectividad muy alta, y podría utilizarse ampliamente para preparar un medicamento para tratar el cáncer, especialmente el cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma. Se espera que estos compuestos se conviertan, en el futuro, en medicamentos inhibidores de FGFR4 de nueva generación. Sobre esta base, se ha redactado la presente invención.

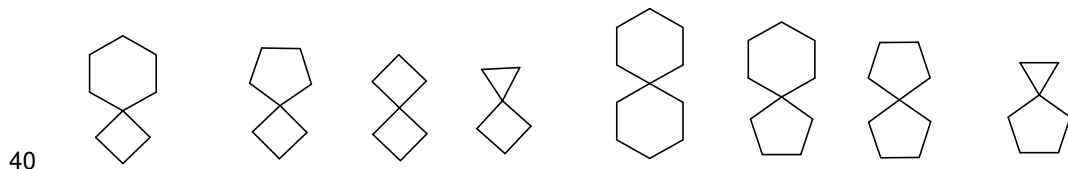
15 Descripción detallada: a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados.

- 20 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado, por ejemplo, "alquilo C₁₋₈" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que presenta de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo o distintos isómeros ramificados de los mismos, etcétera.

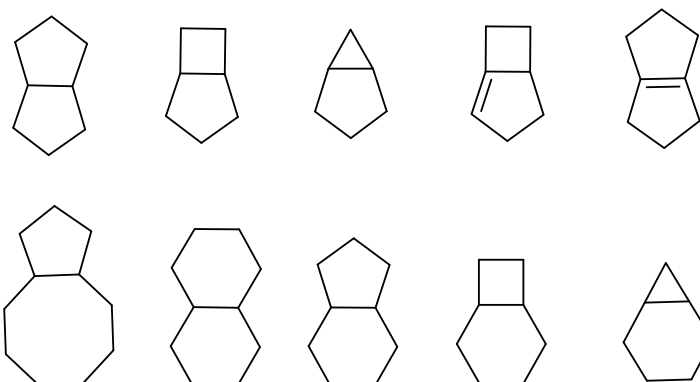
Opcionalmente, el alquilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

- 30 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarburo monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un cicloalquilo que presenta 3-8 átomos de carbono, que puede ser un cicloalquilo monocíclico y un cicloalquilo policíclico, en el que el cicloalquilo monocíclico incluye, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo y otros similares; y el cicloalquilo policíclico incluye cicloalquilos espiro, fusionados y unidos por puentes.

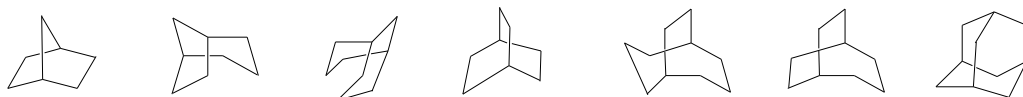
- 35 "Espirocicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico que comparte un átomo de carbono (llamado átomo espiro) entre los anillos monocíclicos. Estos grupos pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado. El espirocicloalquilo puede ser un monoespirocicloalquilo, un biespirocicloalquilo o un poliespirocicloalquilo, según el número de átomos espiro comunes entre los anillos; el espirocicloalquilo incluye, entre otros, los siguientes:



- 45 "Cicloalquilo fusionado" se refiere a un grupo policíclico solo compuesto por carbonos, en el que cada anillo comparte un par de átomos de carbono adyacentes con otros anillos del sistema, en el que uno o más de los anillos pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado. Según el número de anillos, puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico; el cicloalquilo fusionado incluye, entre otros los siguientes:



- 5 "Cicloalquilo unido por puentes" se refiere a un grupo policíclico solo compuesto por carbonos, en el que dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono que no están unidos directamente, que pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado. Según el número de anillos, puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico; el cicloalquilo unido por puentes incluye, entre otros, los siguientes:



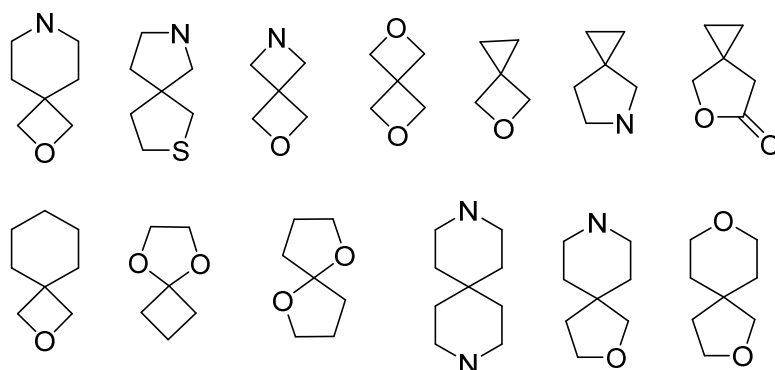
- 10 El anillo del cicloalquilo puede fusionarse con un anillo de arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura principal es un cicloalquilo que incluye, entre otros, indanilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptilo y otros similares.

El cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido opcionalmente, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

- 15 "Heterociclilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarburo cíclico, monocíclico o policíclico, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en el que r es un número entero de 0, 1, 2), pero excluyendo la porción del anillo de $-O-O-$, $-O-S-$ o $-S-S-$, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Por ejemplo, "heterociclilo de 5-10 miembros" se refiere a un grupo cíclico que presenta de 5 a 10 átomos en el anillo y "heterociclilo de 3-10 miembros" se refiere a un grupo cíclico que presenta de 3 a 10 átomos en el anillo.

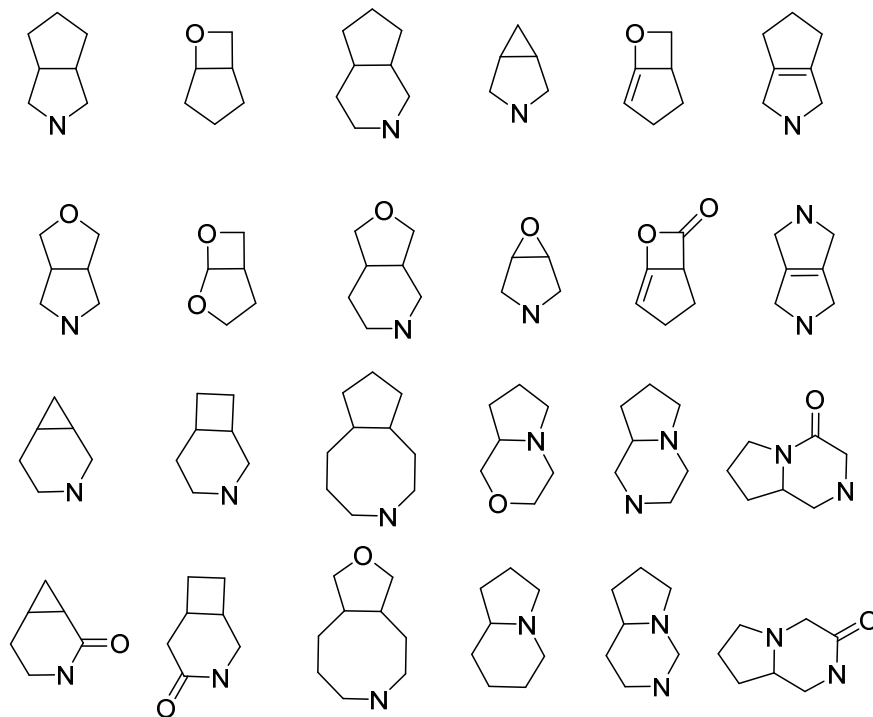
- 20 El heterociclilo monocíclico incluye, entre otros, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo y otros similares.

- 25 El heterociclilo policíclico incluye un heterociclilo espiro, fusionado y unido por puentes. "Espiroheterociclilo" se refiere a un heterociclilo policíclico que comparte un átomo de carbono (llamado átomo espiro) entre los anillos monocíclicos, en el que uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en el que r es un número entero de 0, 1, 2), y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Estos grupos pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado. El espiroheterociclilo puede ser un monoespiroheterociclilo, un biespiroheterociclilo o un poliespiroheterociclilo según el número de átomos espiro comunes entre los anillos; el espiroheterociclilo incluye, entre otros, los siguientes:

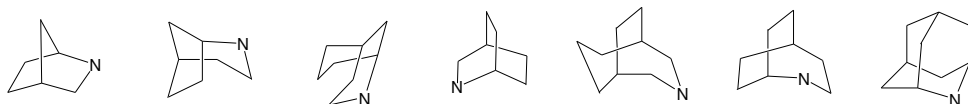


- 30 "Heterociclilo fusionado" se refiere a un heterociclilo policíclico en el que cada anillo comparte un par de átomos de

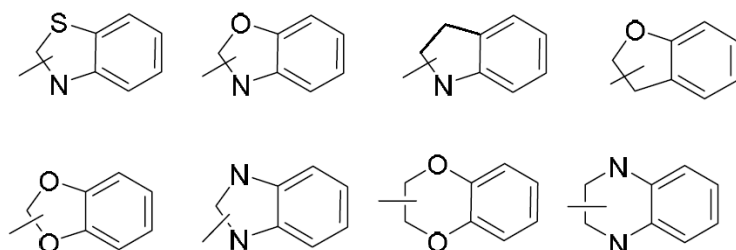
- 5 carbono adyacentes con otros anillos en el sistema, en el que uno o más de los anillos pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado, en el que uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en el que r es un número entero de 0, 1, 2), y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Según el número de anillos, puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico; el heterociclilo fusionado incluye, entre otros, los siguientes:



- 10 "Heterociclilo unido por puentes" se refiere a un heterociclilo policíclico en el que dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono que no están unidos directamente, que pueden presentar uno o más enlaces dobles, pero ninguno de los anillos presenta un sistema de electrones π completamente conjugado, en el que uno o más de los átomos del anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre nitrógeno, oxígeno o $S(O)_r$ (en el que r es un número entero de 0, 1, 2), y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Según el número de anillos, puede ser bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico; el heterociclilo unido por puentes incluye, entre otros, los siguientes:



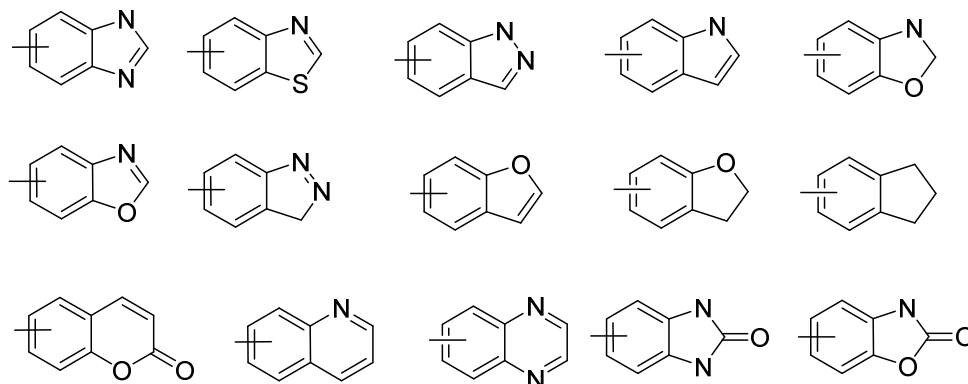
- 15 El anillo del heterociclilo puede fusionarse con un anillo de arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura principal es un heterociclilo que incluye, entre otros, los siguientes:



Opcionalmente, el heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

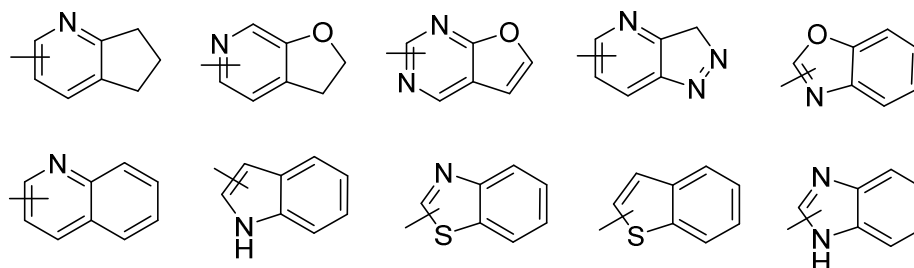
- 20 "Arilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico fusionado (es decir, un anillo que comparte un par de átomos de carbono adyacentes) solo compuesto por carbonos, y un grupo policíclico que presenta un sistema de electrones π conjugado (es decir, un anillo con pares de átomos de carbono adyacentes), por ejemplo, "arilo C_{5-10} " se refiere a un arilo solo compuesto por carbonos que presenta de 5 a 10 carbonos y "arilo de 5-10 miembros" se refiere a un arilo

solo compuesto por carbonos que presenta de 5 a 10 carbonos, que incluye, entre otros, fenilo y naftilo. El anillo del arilo puede fusionarse con un anillo de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura principal es un anillo de arilo que incluye, entre otros, los siguientes:



- 5 Opcionalmente, el grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

"Heteroarilo" se refiere a un sistema heteroaromático que presenta de 1 a 4 heteroátomos, incluido un heteroátomo que se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno o S(O)_r (en el que r es un número entero de 0, 1, 2), por ejemplo, heteroarilo de 5-7 miembros se refiere a un sistema heteroaromático que presenta de 5 a 7 átomos en el anillo, y heteroarilo de 5-10 miembros se refiere a un sistema heteroaromático que presenta de 5 a 10 átomos en el anillo, que incluye, entre otros, un grupo furilo, tiofenilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo u otro similar. El anillo del heteroarilo puede fusionarse con un anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura principal es un anillo de heteroarilo que incluye, entre otros, los siguientes:



- 15 Opcionalmente, el heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que consta de al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono, por ejemplo, "alquenilo C₂₋₈" se refiere a un alquenilo lineal o ramificado que presenta de 2 a 8 carbonos. El alquenilo incluye, entre otros, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y otros similares.

El grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que consta de al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, por ejemplo, "alquinilo C₂₋₈" se refiere a un alquinilo lineal o ramificado que presenta de 2 a 8 carbonos. El alquinilo incluye, entre otros, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butenilo y otros similares.

El alquinilo puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

"Alcoxi" se refiere a -O-(alquilo), en el que alquilo es como se define anteriormente, por ejemplo, "alcoxi C₁₋₈" se refiere a un alquiloxi que presenta de 1 a 8 carbonos. Alcoxi incluye, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y otros similares.

El alcoxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

- 30 "Cicloalquiloxi" se refiere a -O-(cicloalquilo no sustituido), en el que cicloalquilo es como se define anteriormente, por ejemplo, "cicloalquiloxi C₃₋₈" se refiere a un cicloalquiloxi que presenta de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquiloxi incluye, entre otros, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y otros similares.

El cicloalquiloxi puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.

- "Heterociclilo de 3-10 miembros" se refiere a -O-(heterociclilo de 3-10 miembros no sustituido), en el que el heterociclilo de 3-10 miembros es como se define anteriormente, el heterociclilo de 3-10 miembros puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.
- 5 "Ariloxi C₅₋₁₀" se refiere a -O-(arilo C₅₋₁₀ no sustituido), en el que arilo C₅₋₁₀ es como se define anteriormente, ariloxi C₅₋₁₀ puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.
- "Heteroariloxi de 5-10 miembros" significa -O-(heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido), en el que el heteroarilo de 5-10 miembros es como se define anteriormente, el heteroariloxi de 5-10 miembros puede estar sustituido o no sustituido, y cuando está sustituido, se hará según las reivindicaciones.
- 10 "Alcanoilo C₁₋₈" se refiere a un grupo monovalente que se obtiene mediante la eliminación del hidroxilo del ácido alquilo C₁₋₈, también se refiere generalmente a "C₀₋₇-C(O)-", por ejemplo, "C₁-C(O)-" se refiere a acetilo, "C₂-C(O)-" se refiere a propionilo, y "C₃-C(O)-" se refiere a butirilo o isobutirilo.
- "-C₀₋₈-S(O)_rR₁₀" significa que el átomo de azufre en -S(O)_rR₁₀ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que "alquilo C₀" se refiere a un enlace y "alquilo C₁₋₈" es como se define anteriormente.
- 15 "-C₀₋₈-O-R₁₁" significa que el átomo de oxígeno en -O-R₁₁ está unido al alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- "-C₀₋₈-C(O)OR₁₁" significa que el grupo carbonilo en -C(O)OR₁₁ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- "-C₀₋₈-C(O)R₁₂" significa que el grupo carbonilo en -C(O)R₁₂ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- 20 "-C₀₋₈-O-C(O)R₁₂" significa que el átomo de oxígeno en -O-C(O)R₁₂ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- "-C₀₋₈-NR₁₃R₁₄" significa que el átomo de nitrógeno en -NR₁₃R₁₄ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- 25 "-C₀₋₈-C(O)NR₁₃R₁₄" significa que el carbonilo en -C(O)NR₁₃R₁₄ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- "-C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)R₁₂" significa que el átomo de nitrógeno en -N(R₁₃)-C(O)R₁₂ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- "-C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁" significa que el átomo de nitrógeno en -N(R₁₃)-C(O)OR₁₁ está unido a alquilo C₀₋₈, en el que alquilo C₀ se refiere a un enlace y alquilo C₁₋₈ es como se define anteriormente.
- 30 "Haloalquilo C₁₋₈" se refiere a un grupo alquilo que presenta de 1 a 8 átomos de carbono, en el que cualquier átomo de hidrógeno está sustituido opcionalmente por F, Cl, Br o I, e incluye, entre otros, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo y otros similares.
- "Haloalcoxi C₁₋₈" se refiere a un alcoxi que presenta de 1 a 8 átomos de carbono, en el que cualquier átomo de hidrógeno está sustituido opcionalmente por F, Cl, Br o I, e incluye, entre otros, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, tribromometoxi y otros similares.
- 35 "Halogen" se refiere a F, Cl, Br o I. "THF" significa tetrahidrofurano. "EA/EtOAc" significa acetato de etilo. "MeOH" significa metanol. "EtOH" significa etanol. "PivOH" significa ácido trimetilacético. "DMSO" significa dimetilsulfóxido. "DMF" significa N,N-dimetilformamida. "DIPEA" significa diisopropiletilamina. "CH₃CN" significa acetonitrilo. "PE" significa éter de petróleo. "DCM/CH₂Cl₂" significa diclorometano. "DCE" significa dicloroetano. "DMA" significa dimetilacetamida. "Et₃N" significa trietilamina. "NH₄Cl" significa cloruro de amonio. "NMP" significa N-metilpirrolidona. "HOAc" significa ácido acético. "TFA" significa ácido trifluoroacético. "MeI" significa yoduro de metilo. "KI" significa yoduro de potasio. "MsCl" significa cloruro de metilsulfonilo. "SO₂Cl₂" significa cloruro de sulfonilo. "POCl₃" significa oxiclорuro de fósforo. "MeONa" significa metóxido de sodio. "NaHCO₃" significa bicarbonato de sodio. "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio. "K₂CO₃" significa carbonato de potasio. "NaN₃" significa azida de sodio. "NaH" significa hidruro de sodio. "CuI" significa yoduro de cobre. "PPA" significa ácido polifosfórico. "m-CPBA" significa ácido m-cloroperoxisulfónico. "MnO₂" significa dióxido de manganeso. "LiAlH₄" significa hidruro de aluminio y litio. "LiOH" significa hidróxido de litio. "NaOAc" significa acetato de sodio. "NaNO₂" significa nitrito de sodio. "AgNO₃" significa nitrato de plata. "Boc₂O" significa dicarbonato de di-tert-butilo. "LiCl" significa cloruro de litio. "Zn(CN)₂" significa cianuro de zinc. "IBX" significa ácido 2-yodoxibenzoico. "Pd/C" significa paladio/carbono. "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio. "PPh₃" significa trifenilfosfina. "Pd(PPh₃)₂Cl₂" significa cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio. "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibenzilidenacetona) dipaladio. "Pd(dppf)Cl₂" significa dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio. "Pd(PPh₃)₄" significa tetrakis(trifenilfosfina)paladio. "BrettPhos" significa dicitclohexil[3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o entorno que se describe posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, e incluye donde ocurre o no ocurre el evento o entorno. Por ejemplo, "heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo" significa que un grupo alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye el caso en el que el heterociclilo está sustituido por un alquilo y el caso en el que el heterociclilo no está sustituido por un alquilo.

"Sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo están sustituidos cada uno independientemente por un número correspondiente de sustituyentes. No es necesario aclarar que un sustituyente se ubica únicamente en su posición química posible, y los expertos en la técnica podrán determinar (mediante experimento o teoría) la sustitución posible o no posible sin mayores esfuerzos. Por ejemplo, puede ser inestable que un grupo amino o un grupo hidroxilo con un hidrógeno libre esté unido a un átomo de carbono que tenga un enlace insaturado (como una olefina).

"Composición farmacéutica" significa una mezcla que comprende uno o más de los compuestos descritos en este documento, o una sal o un profármaco fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable de los mismos, y otros componentes químicos, por ejemplo, vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de la composición farmacéutica es promover la administración a un organismo, que facilite la absorción del principio activo para que ejerza las actividades biológicas.

La presente invención se describirá en mayor detalle junto con las formas de realización que no pretenden limitar la presente invención. Asimismo, la presente invención no quedará limitada al contenido de las formas de realización.

La estructura del compuesto de la presente invención se determina mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS). El desplazamiento químico de la RMN (δ) se proporciona en partes por millón (ppm). La RMN se realiza con un equipo de resonancia magnética nuclear Bruker AVANCE-400; los disolventes son dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), metanol deuterado (CD₃OD) y cloroformo deuterado (CDCl₃); y el patrón interno es tetrametilsilano (TMS).

Las mediciones de la LC-MS se realizan con un espectrómetro de masas Agilent 6120. Las mediciones de la HPLC se realizan con un cromatógrafo de líquidos de alta presión Agilent 1200 DAD (columna Sunfire C18 de 150 × 4,6 mm) y un cromatógrafo de líquidos de alta presión Waters 2695-2996 (columna Gemini C18 de 150 × 4,6 mm).

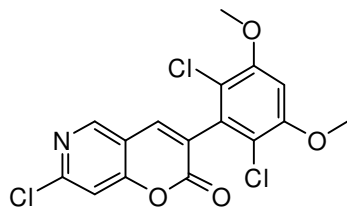
La placa de gel de sílice para la cromatografía en capa fina (TLC) es la placa de gel de sílice Yantai Yellow Sea HSGF254 o Qingdao GF254. La especificación para la TLC es de 0,15-0,20 mm, y la especificación para la separación y purificación mediante cromatografía en capa fina es de 0,4-0,5 mm. Generalmente se utiliza gel de sílice de malla 200-300 (gel de sílice Yantai Huanghai) como vehículo en la cromatografía en columna.

Los materiales de partida en los ejemplos de la presente invención son conocidos y están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse según los métodos conocidos en la técnica.

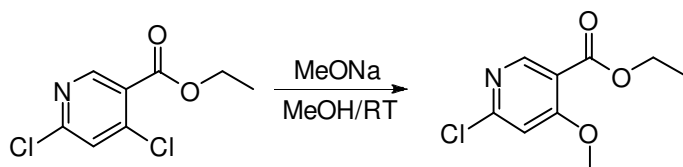
A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones de la presente invención se realizan con agitación magnética continua en una atmósfera de argón o nitrógeno seco; el disolvente es un disolvente seco y la unidad de temperatura de reacción es grados Celsius.

Preparación de intermedios

Intermedio 1: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona



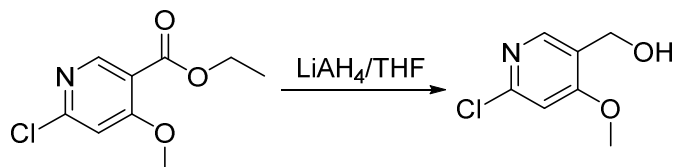
Paso 1: preparación de 6-cloro-4-metoxinicotinato de etilo



Se añadió 4,6-dicloronicotinato de etilo (10,0 g, 45,4 mmol) a THF anhidro (100 ml) y se enfrió hasta 0 °C con agua con hielo; luego, se añadió MeONa (2,8 g, 51,8 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente

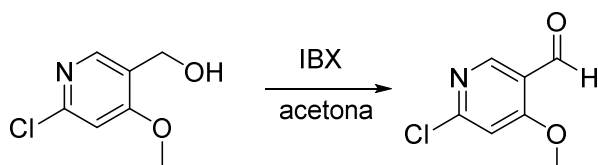
durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró para eliminar el THF. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó dos veces con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener 6-cloro-4-metoxinicotinato de etilo (8,2 g; rendimiento: 84 %). MS (ESI): m/z 216,3 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 2: preparación de (6-cloro-4-metoxipiridina-3-il)metanol



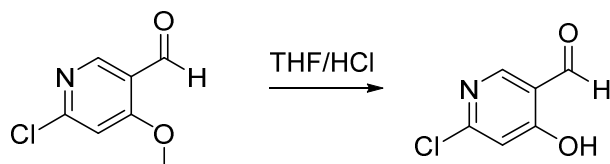
Se disolvió 6-cloro-4-metoxinicotinato de etilo (8,2 g; 38,1 mmol) en THF anhidro (200 ml); luego, se añadió LiAlH_4 (3,0 g; 81,1 mmol) en un baño de agua con hielo. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió NaOH acuoso 2 N (25 ml) para la extracción. El residuo sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto (6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)metanol (6,0 g; rendimiento: 91 %). MS (ESI): m/z 174,2 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 3: preparación de 6-cloro-4-metoxinicotinaldehído



Se disolvió (6-cloro-4-metoxipiridina-3-il)metanol (6,0 g; 34,6 mmol) en acetona (100 ml); luego, se añadió IBX (12,0 g; 42,9 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para obtener el compuesto 6-cloro-4-metoxinicotinaldehído (4,2 g; rendimiento: 71 %). MS (ESI): m/z 172,2 $[\text{M}+1]^+$.

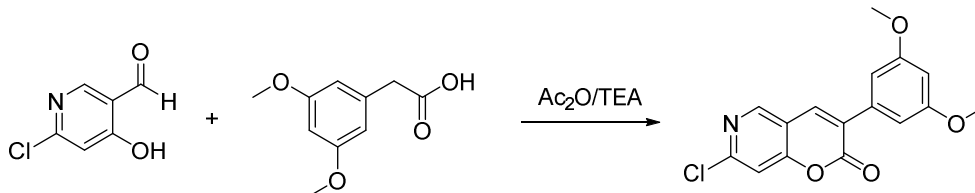
Paso 4: preparación de 6-cloro-4-hidroxi nicotinaldehído



Se disolvió 6-cloro-4-metoxinicotinaldehído (4,2 g; 24,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml); luego, se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 6-cloro-4-hidroxi nicotinaldehído (1,5 g; rendimiento: 39 %).

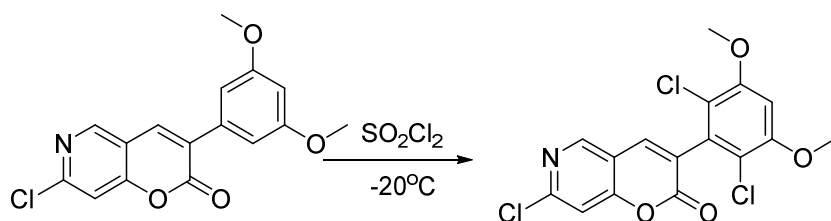
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 11,37 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,99 (s, 1H).

Paso 5: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona



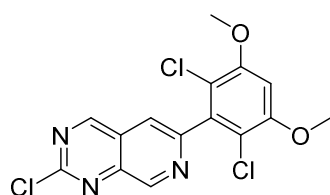
Se añadió 6-cloro-4-hidroxi nicotinaldehído (0,60 g; 3,82 mmol) a anhídrido acético (10 ml); luego, se añadieron ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético (0,80 g; 4,08 mmol) y trietilamina (1,5 g; 10,7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 40 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró. Los sólidos obtenidos se lavaron con éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) para obtener el compuesto 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona (0,35 g; rendimiento: 29 %). MS (ESI): m/z 318,3 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 6: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona

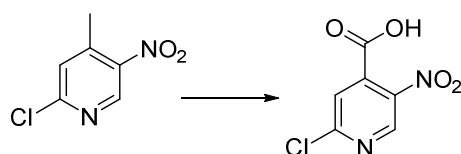


Se disolvió 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona (0,35 g; 1,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta -30 °C; luego, se añadió SO₂Cl₂ (1,0 g; 7,4 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la reacción y, luego, se eliminó el acetonitrilo por agitación. Tras la filtración, los sólidos se lavaron con agua y, luego, con éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) para obtener 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2H-pirano[3,2-c]piridin-2-ona (0,21 g; rendimiento: 49 %). MS (ESI): *m/z* 386,3 [M+1]⁺.

Intermedio 2: preparación de 2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina

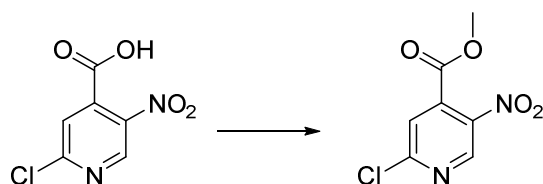


Paso 1: preparación de ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico



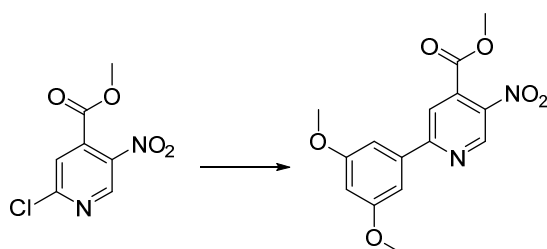
Se añadió trióxido de cromo (40,0 g; 40 mmol) a una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (20,0 g; 11,6 mmol) en ácido sulfúrico (200 ml) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h; luego, se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante la noche y, luego se vertió en agua con hielo (1 litro) y se filtró para obtener ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico (18 g; rendimiento: 77 %). MS (ESI): *m/z* 201,1 [M-1]⁻.

Paso 2: preparación de 2-cloro-5-nitroisonicotinato de metilo



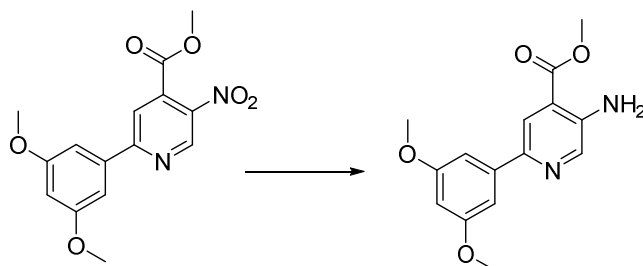
Se añadió cloruro de oxalilo (12,7 g; 100 mmol) a una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico (16 g; 80 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (100 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 4 h y, luego, se concentró. El producto crudo se disolvió en diclorometano (200 ml), la mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (100 ml*2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 2-cloro-5-nitroisonicotinato de metilo (17,2 g; rendimiento: 98 %).

Paso 3: preparación de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-nitroisonicotinato de metilo



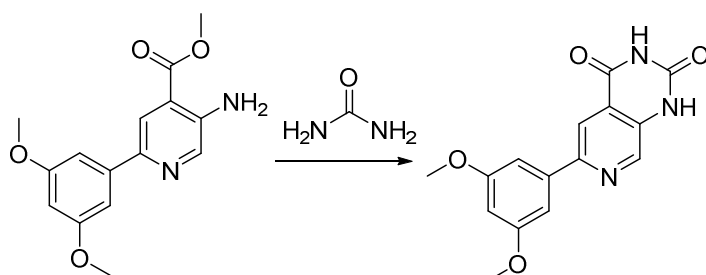
- Se añadieron ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (8,47 g; 46 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 g; 4,6 mmol) y carbonato de sodio (5 g; 16 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitroisonicotinato de metilo (10,0 g; 46,0 mmol) en la mezcla de dioxano (200 ml) y agua (50 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110 °C hasta que finalizó la reacción de los materiales de partida. La solución de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂/PE 20:1) para obtener el compuesto 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-nitroisonicotinato de metilo (6 g; rendimiento: 41 %). MS (ESI): *m/z* 318,9 [M+1]⁺.

Paso 4: preparación de 5-2-(3,5-dimetoxifenil)isonicotinato de metilo



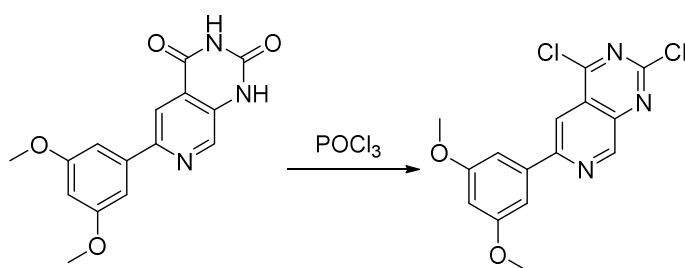
- Se añadió paladio/carbono (10 %; 500 mg) a una solución de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-nitroisonicotinato de metilo (6 g; 18,8 mmol) en metanol (100 ml). Luego, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró y se concentró para obtener 5-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)isonicotinato de metilo (5 g; rendimiento: 92,3 %). MS (ESI): *m/z* 289,3[M+1]⁺.

Paso 5: preparación de 6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



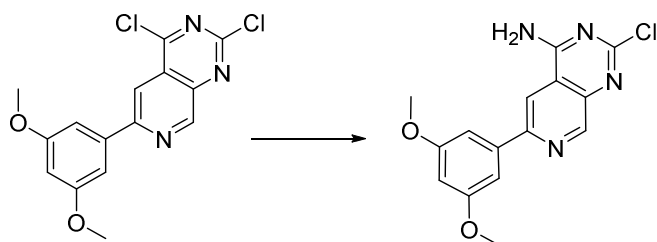
- Una mezcla de 5-amino-2-(3,5-dimetoxifenil)isonicotinato de metilo (5 g; 17,4 mmol) y urea (12 g; 200 mmol) se calentó hasta 160 °C y se agitó durante 4 h. Luego, la mezcla se vertió en agua con hielo (100 ml) y se filtró para obtener 6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6 g; rendimiento: 99 %). MS (ESI): *m/z* 300,3 [M+1]⁺.

Paso 6: preparación de 2,4-dicloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina



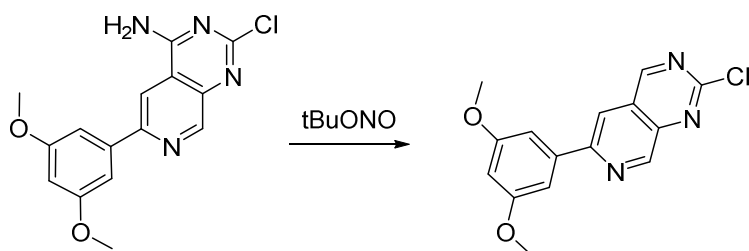
- Se añadió N,N-dietilanilina (3 ml) a una suspensión de 6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5,0 g; 16,7 mmol) en oxidloruro de fósforo (50 ml). Luego, la mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente, se añadió agua con hielo (200 ml) y se ajustó el pH a 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna [eluyente: (EA:PE = 1:5)] para obtener el compuesto 2,4-dicloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (2,5 g; rendimiento: 44,5 %). MS (ESI): *m/z* 336,2 [M+1]⁺.

Paso 7: preparación de 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se añadió amoníaco acuoso concentrado (2 g) a una solución de 2,4-dicloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (2,5 g; 7,5 mmol) en metanol (100 ml). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico (1 N); luego, se eliminó el metanol en vacío y se obtuvo 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (2 g; rendimiento: 84 %) tras la filtración. MS (ESI): m/z 317,1[M+1]⁺.

Paso 8: preparación de 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina

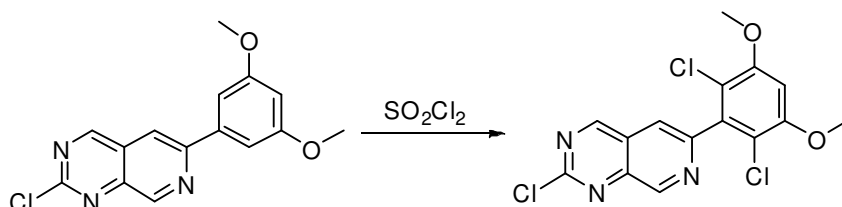


Se añadió nitrito de terc-butilo (720 mg; 6,2 mmol) a una solución de 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (1 g; 3,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Luego, la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía en columna [eluyente: (EA:PE = 1:5-1:2)] para obtener el compuesto 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin (400 mg; rendimiento: 41 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9,7(s, 1H), 9,53(s, 1H), 8,74(s, 1H), 7,4(s, 2H), 6,64(s, 1H), 3,88(s, 6H);

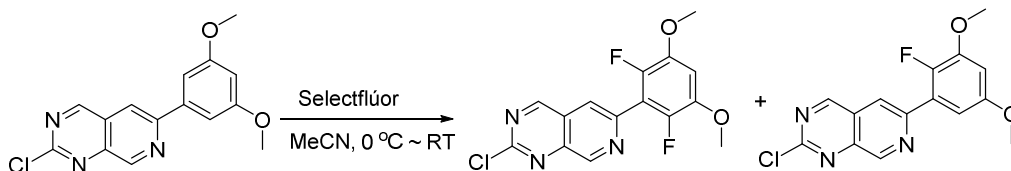
MS (ESI): m/z 302,0[M+1]⁺.

Paso 9: preparación de 2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina



El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 6 del intermedio 1.

Intermedio 3 e intermedio 4: preparación de 2-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina y 2-cloro-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina



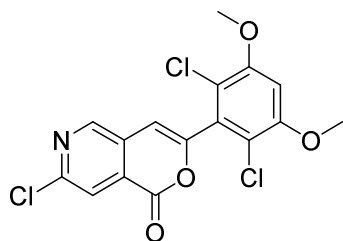
Se disolvió 2-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (120 mg; 0,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml); luego, se enfrió la mezcla a 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (selectfluor, 283 mg; 0,8 mmol) gota a gota. Tras la adición, la solución de reacción se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se completó y se comprobó mediante TLC. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la reacción y, luego, se eliminó la mayor parte del acetonitrilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 10/11, ajustada mediante la adición de DCM al 10 %) para obtener 2-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (20 mg; rendimiento: 15 %), MS m/z (ESI): 338 [M+H]⁺. Al mismo tiempo, se obtuvo 2-cloro-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (70 mg; rendimiento: 55 %), MS

m/z (ESI): 320 [M+H]⁺.

Los intermedios 5-10 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 2.

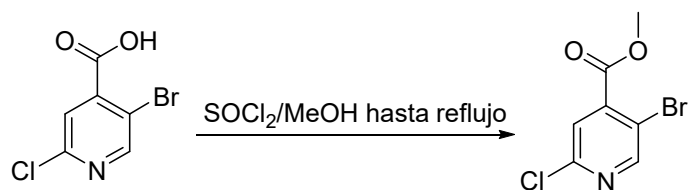
Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
5		2-cloro-6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	355
6		2-cloro-6-(2-fluoro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	362
7		2-cloro-6-(2-ciclopropil-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	360
8		2-cloro-6-(2-cloro-6-ciclopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	377
9		2-cloro-6-(6-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidina	348
10		2-cloro-6-(6-cloro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidina	365

Intermedio 11: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona



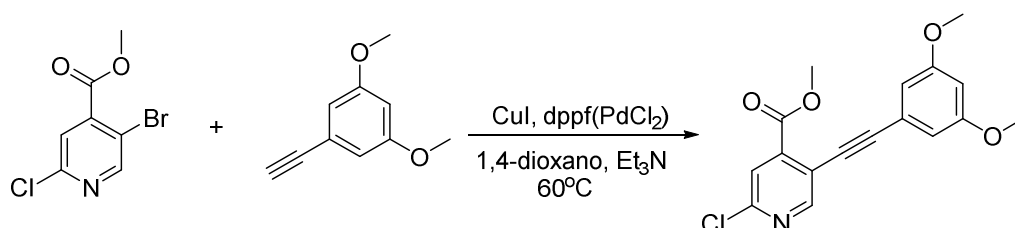
5

Paso 1: preparación de 5-bromo-2-cloroisonicotinato de metilo



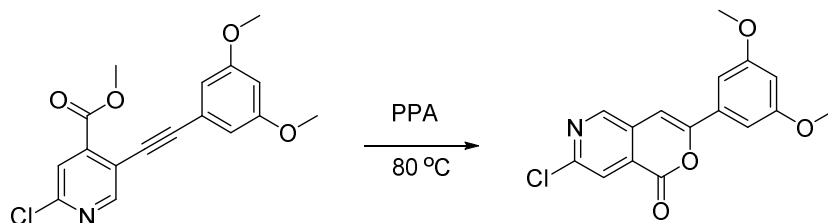
Se disolvió ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico (30,0 g; 12,6 mmol) en metanol (300 ml); luego, se añadió SOCl_2 (18,0 g; 15 mmol) y la mezcla se calentó hasta 75 °C durante 8 h. La reacción se completó y se comprobó mediante LCMS. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró mediante presión reducida y, luego, se añadió EtOAc (300 ml) al residuo. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener 5-bromo-2-cloroisonicotinato de metilo (32,0 g; rendimiento: 99 %). MS (ESI): m/z 251,9 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 2: preparación de 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinato de metilo



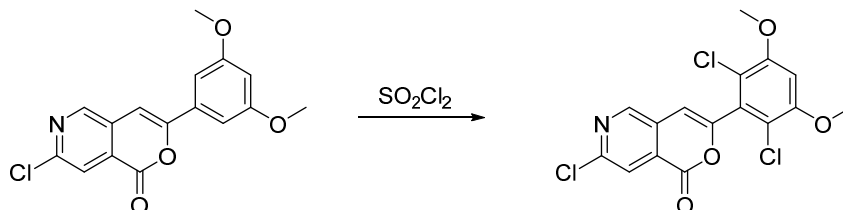
Se disolvió 5-bromo-2-cloroisonicotinato de metilo (30 g; 120 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y se añadieron 3,5-dimetoxifenilacetileno (20,4 g; 120 mmol), CuI (2,28 g; 12 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (4,2 g; 6 mmol) y Et_3N (12,0 g; 120 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C en una atmósfera de N_2 durante 6 h. La reacción se completó, y la mezcla se filtró y se concentró. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: PE = 20:1) para obtener el compuesto 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinato de metilo (22 g; rendimiento: 55 %). MS (ESI): m/z 332,1 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 3: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona



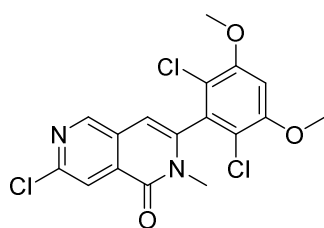
Se añadió 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinato de metilo (21,0 g; 63 mmol) a PPA (200 ml), y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 8 h. La reacción se completó y se comprobó mediante LCMS. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1000 ml) y, luego, se filtró para obtener el compuesto sólido 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona (15,0 g; rendimiento: 75 %). MS (ESI): m/z 318,2 $[\text{M}+1]^+$.

Paso 4: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona

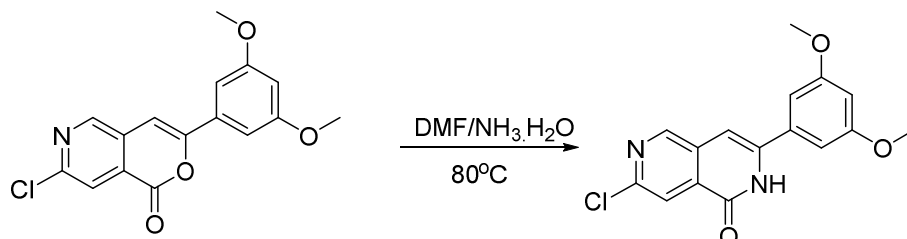


El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 6 del intermedio 1.

Intermedio 12: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



Paso 1: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

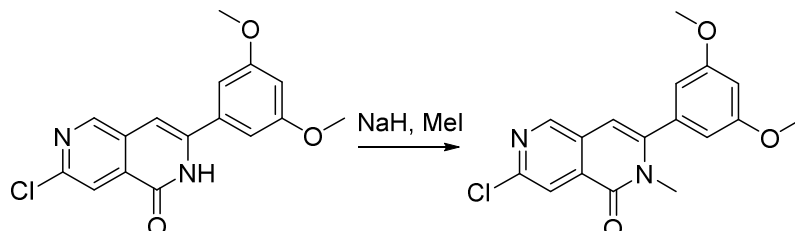


Se disolvió 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona (15 g; 47,3 mmol) en DMF (200 ml) y, luego, se añadió amoníaco acuoso concentrado (150 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 48 h. La reacción se completó y se comprobó mediante LCMS y, luego, se filtró para obtener el compuesto sólido 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (7,5 g; rendimiento: 50,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,7 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,86 (s, 6H).

MS (ESI): *m/z* 317,2 [M+1]⁺.

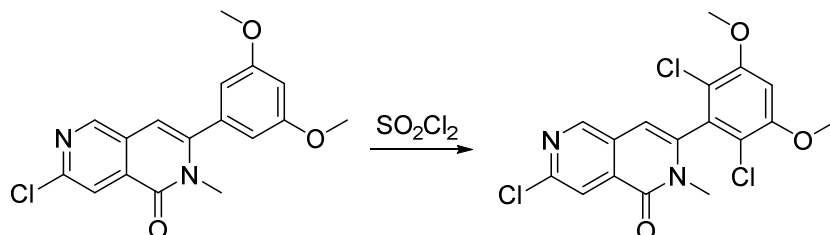
Paso 2: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



Se disolvió 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (2 g; 6,32 mmol) en DMF (30 ml), y se añadió NaH (758 mg; 18,95 mmol) en un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min; luego, se añadió MeI (8,967 g; 63,151 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada la reacción, se detuvo con agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se separaron mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,35 g; rendimiento: 65 %).

MS *m/z* (ESI): 331,0 [M+H]⁺.

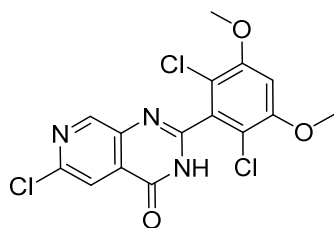
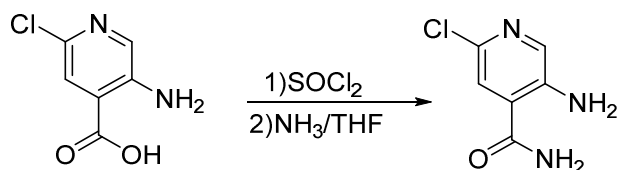
Paso 3: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



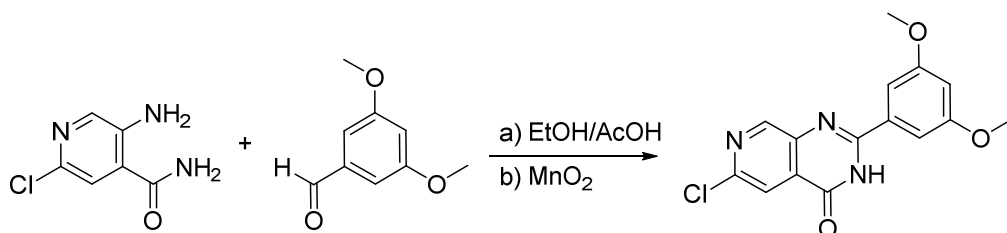
El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 6 del intermedio 1. MS *m/z* (ESI): 399,2 [M+H]⁺.

Los intermedios 13-19 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 12.

Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
13		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	385
14		7-cloro-2-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	440
15		N-(terc-butil)-2-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-2,6-naftiridin-2(1H)-il)acetamida	499
16		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(2-metoxietil)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	444
17		2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona	387
18		2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metilpirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona	401
19		2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona	441

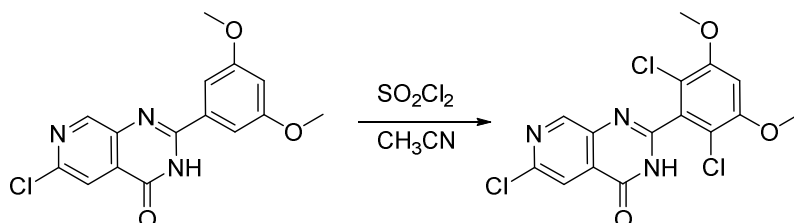
Intermedio 20: preparación de 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona**Paso 1: preparación de 5-amino-2-cloroisonicotinamida**

Se añadió ácido 5-amino-2-cloroisonicotínico (4,0 g; 23 mmol) a SOCl₂ (50 ml); la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en THF anhidro (20 ml) y, luego, la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió amoníaco acuoso concentrado (100 ml). La reacción se completó, y la mezcla se extrajo cinco veces con CH₂Cl₂ (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto 5-amino-2-cloroisonicotinamida (3,5 g; rendimiento: 88 %).

Paso 2: preparación de 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

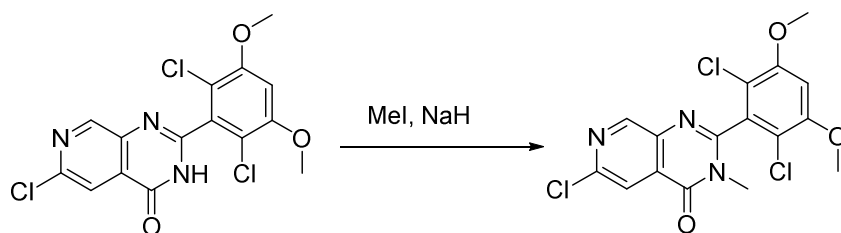
Se disolvieron 5-amino-2-cloroisonicotinamida (3,5 g; 20,4 mmol) y 3,5-dimetoxibenzaldehído (3,7 g; 22,3 mmol) en EtOH (50 ml); luego, se añadió HOAc (10 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 días. El líquido de reacción se concentró, el residuo se disolvió en la mezcla de CH₂Cl₂ (100 ml) y THF (100 ml). Luego, se añadió MnO₂ (17,0 g; 87,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se completó, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se añadió a EtOAc (100 ml), se agitó y se filtró para obtener el compuesto 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (4,0 g; rendimiento: 63 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,78 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,84 (s, 6H).

Paso 3: preparación de 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

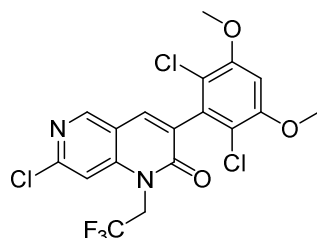
Se disolvió 6-cloro-2-(3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,0 g; 3,2 mmol) en CH₃CN (50 ml); luego, se enfrió la mezcla hasta alcanzar -20 °C, se añadió SO₂Cl₂ (0,85 g; 6,3 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a esta temperatura durante 3 h. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la reacción y la mezcla se filtró para obtener el compuesto 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,1 g; 92 %). MS (ESI): *m/z* 386 [M+H]⁺.

Intermedio 21: preparación de 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

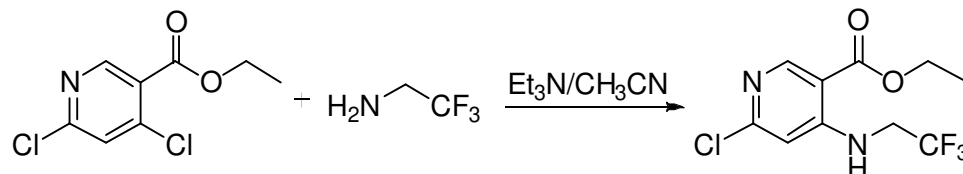


Se disolvió 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,65 g; 1,68 mmol) en DMF (20 ml); luego, la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo, se añadió NaH (134 mg; 3,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se completó y se añadió agua (50 ml) para neutralizar la reacción. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto 6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona (0,65 g; rendimiento: 96 %). MS m/z (ESI): 400 [M+H]⁺.

Intermedio 22: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

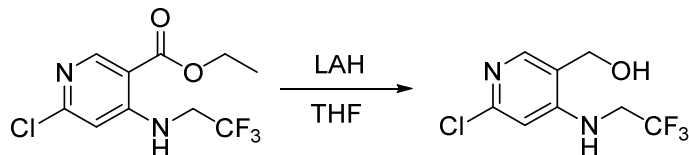


Paso 1: preparación de 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinato de etilo



Se disolvieron 4,6-dicloronicotinato de etilo (4,0 g; 18,18 mmol) y trifluoroetilamina (2,7 g; 27,27 mmol) en DMSO (50 ml), luego, se añadió Et₃N (5,5 g; 54,55 mmol), la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 12 h. La reacción se completó, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y, luego, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1) para obtener el compuesto 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g; rendimiento: 29,1 %). MS (ESI): m/z 283,0 [M+1]⁺.

Paso 2: preparación de (6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metanol



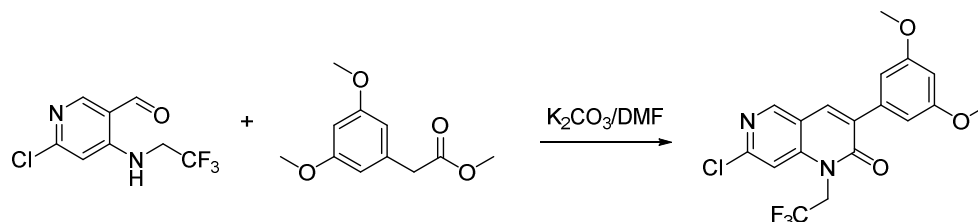
Se disolvió 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinato de etilo (1,5 g; 5,32 mmol) en THF seco (30 ml) y, luego, se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo. Se añadió LiAlH₄ (0,39 g; 10,64 mmol) lentamente, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se completó y se añadió Na₂SO₄·10H₂O para neutralizar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto (6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metanol (1,1 g; rendimiento: 86 %).

Paso 3: preparación de 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinaldehído



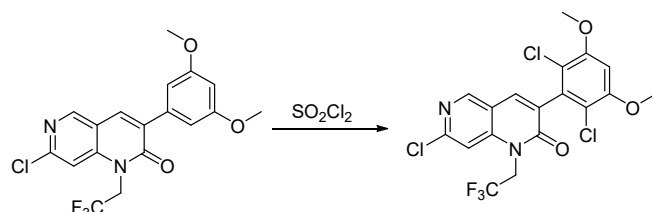
Se disolvió 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)metanol (1,1 g; 4,58 mmol) en la mezcla de CH₂Cl₂ y THF (30 ml/10 ml); luego, se añadió MnO₂ (4,78 g; 54,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se completó y se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinaldehído (0,86 g; rendimiento: 79 %).

5 Paso 4: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



Se disolvió 6-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinaldehído (0,86 g; 3,61 mmol) en DMF (20 ml); luego, se añadieron 3,5-dimetoxifenilacetato de metilo (760 mg; 3,61 mmol) y K₂CO₃ (1,5 g; 10,84 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1) para obtener 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (960 mg; rendimiento: 67 %). MS (ESI): *m/z* 399,0 [M+1]⁺.

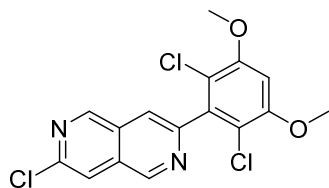
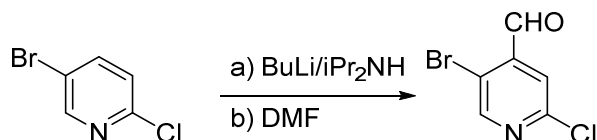
Paso 5: preparación de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 6 del intermedio 1.

15 Los intermedios 23-25 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 22.

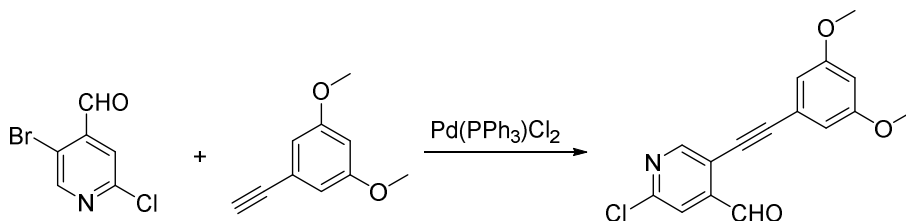
Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
23		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona	400
24		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona	456
25		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona	499

Intermedio 26: preparación de 3-cloro-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina**Paso 1: preparación de 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído**

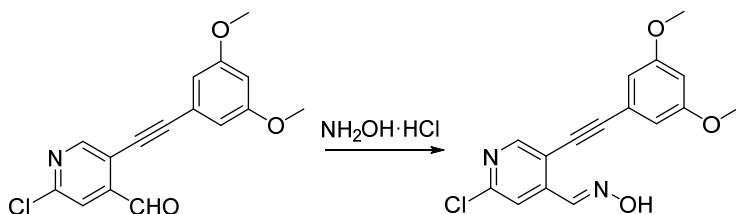
- 5 Se disolvió diisopropilamina (8,95 g, 88 mmol) en THF seco (100 ml) en una atmósfera de N₂, luego se enfrió la mezcla hasta alcanzar -78 °C. Se añadió N-butilitio (50 ml; 78 mmol) gota a gota y, luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta alcanzar -78 °C y, luego, se añadió 2-cloro-5-bromopiridina (10,0 g; 52 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h; luego, se añadió DMF seco (11,4 g; 0,16 mol) gota a gota y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h más. Se añadió una solución de cloruro de amonio para neutralizar la reacción y la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó tres veces con agua (50 ml), se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído (7,0 g; rendimiento: 61 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,3 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

MS m/z (ESI): 252,0; 254,0; 256,0 [M+MeOH+H]⁺.

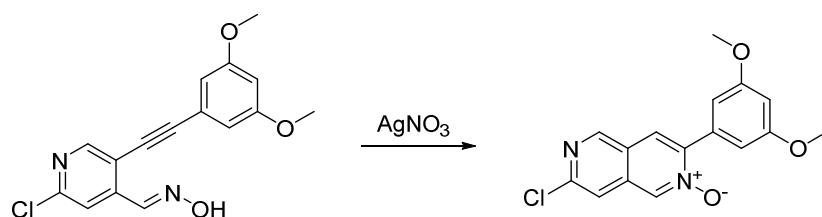
15 Paso 2: preparación de 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehído

- 20 Se añadieron 5-bromo-2-cloroisonicotinaldehído (2,5 g; 11,3 mmol), 1-etinil-3,5-dimetoxibenceno (1,93 g; 11,9 mmol), DIPEA (3,66 g; 28,4 mmol), CuI (108 mg; 0,6 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (398 mg; 0,6 mmol) a 1,4-dioxano (50 ml) en una atmósfera de N₂, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml), se realizaron lavados sucesivos con agua (50 ml × 3) y salmuera saturada (100 ml), se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 9:1) para obtener el compuesto 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehído (3,0 g; rendimiento: 75 %). MS m/z (ESI): 302,2; 304,2 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehídoxima

- 25 Se disolvieron 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehído (0,6 g; 2 mmol), NaOAc (245 mg; 3,0 mmol) e clorhidrato de hidroxilamina (207 mg; 3,0 mmol) en la mezcla de etanol y 1,2-dicloroetano (20 ml/11,2 ml) en una atmósfera de N₂, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 50 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó sucesivamente con agua (50 ml × 2) y salmuera saturada (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehídoxima (612 mg; rendimiento: 100 %).

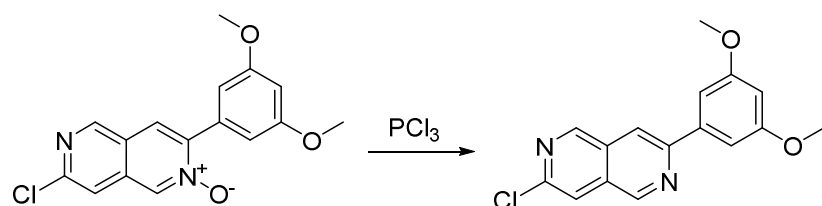
Paso 4: preparación de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-2-óxido



Se añadieron 2-cloro-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)isonicotinaldehidoxima (612 mg; 1,9 mmol) y AgNO_3 (66 mg; 0,38 mmol) a cloroformo (20 ml), la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 35:1) para obtener el compuesto 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-2-óxido (580 mg; rendimiento: 95 %).

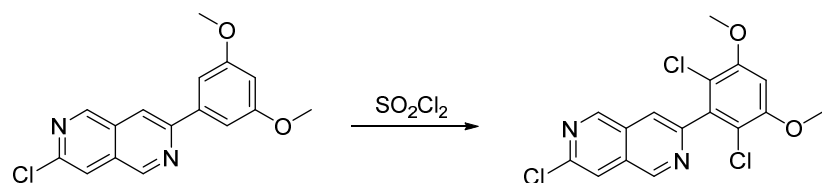
MS m/z (ESI): 317,2; 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: preparación de 3-cloro-7-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina



Se disolvió 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-2-óxido (200 mg; 0,63 mmol) en diclorometano (10 ml) en un baño de agua con hielo; luego, se añadió tricloruro de fósforo (0,7 ml; 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó, la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml), DCM (80 ml), salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) para obtener el compuesto 3-cloro-7-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina (60 mg, rendimiento: 32 %). MS m/z (ESI): 301,2; 303,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

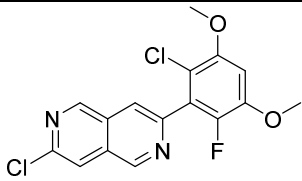
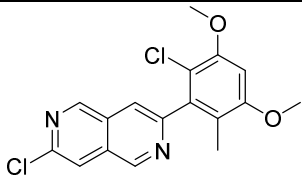
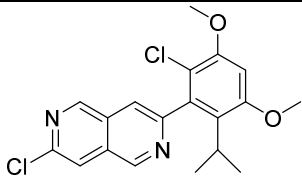
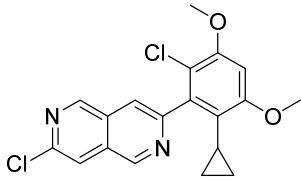
Paso 6: preparación de 3-cloro-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina



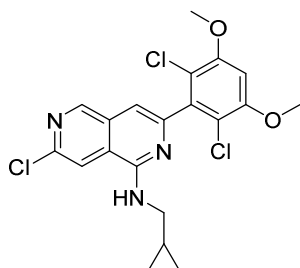
El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 1.

Los intermedios 27-32 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 26.

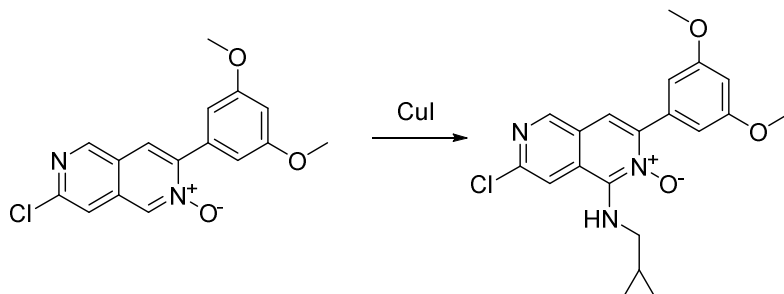
Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z $[\text{M}+1]^+$
27		3-cloro-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	337
28		3-cloro-7-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	336

29		3-chloro-7-(2-chloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	354
30		3-chloro-7-(2-chloro-3,5-dimetoxi-6-metilfenil)-2,6-naftiridina	350
31		3-chloro-7-(2-chloro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	378
32		3-chloro-7-(2-chloro-6-ciclopropil-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	376

Intermedio 33: preparación de 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina

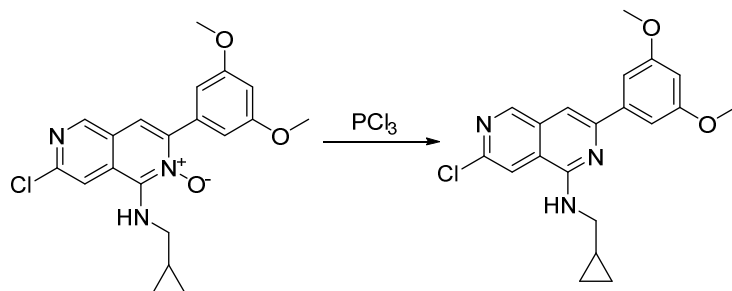


5 Paso 1: preparación de 7-cloro-1-((ciclopropilmetil)amino)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina 2-óxido



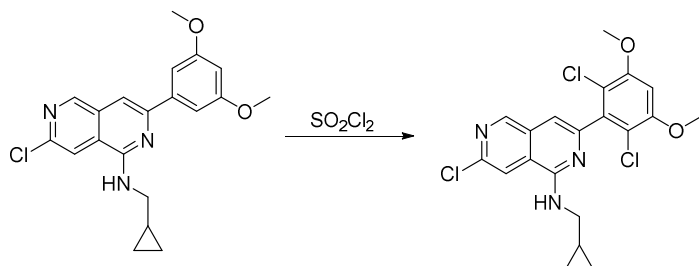
Se disolvió 2-óxido de 7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina (4,0 g; 12,6 mmol) en tolueno (80 ml), se añadieron ciclopropilmetilamina (7,19 g; 0,1 mol) y CuI (241 mg; 1,26 mmol) sucesivamente, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante la noche en una atmósfera de oxígeno. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se filtró y se concentró. El residuo se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 25:1) para obtener el compuesto 7-cloro-1-((ciclopropilmetil)amino)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-2-óxido (2,8 g; 57 %).

MS m/z (ESI): 386,4 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina

Se disolvió 7-cloro-1-((ciclopropilmetil)amino)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-2-óxido (2,8 g; 5,1 mmol) en diclorometano (40 ml); se añadió PCl₃ (3 ml; 6,1 mmol) gota a gota en un baño de agua con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y, luego, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml × 3); las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se separaron mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 50:1) para obtener el compuesto 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina (570 mg; rendimiento: 21 %).

MS m/z (ESI): 370,4 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina

Se añadió 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina (550 mg; 0,27 mmol) a acetonitrilo (20 ml); luego, se añadió cloruro de sulfonilo (73 mg; 0,54 mmol) gota a gota a -30 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y, luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se separaron mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) para obtener el compuesto 7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina (337 mg; rendimiento: 52 %).

MS m/z (ESI+APCI): 438,2/440,2 [M+H]⁺.

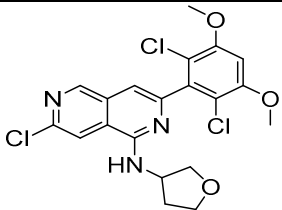
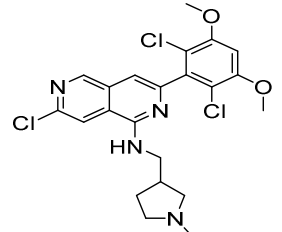
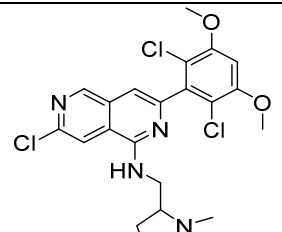
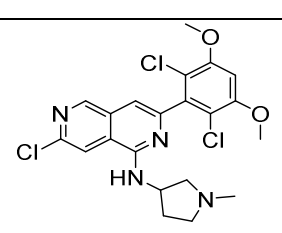
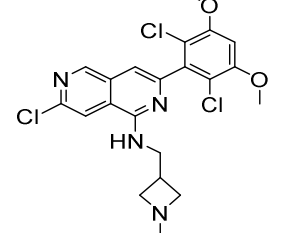
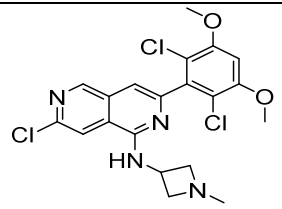
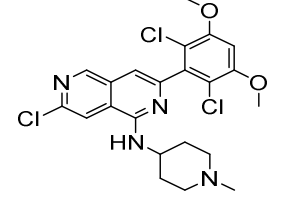
Los intermedios 34-131 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 33.

Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
34		7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	438

35		7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-di(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-1-amina	444
36		7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-di(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-1-amina	412
37		7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	406
38		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2,6-naftiridin-1-amina	442
39		2-((7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)etan-1-ol	428
40		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(isopropiltio)etil)-2,6-naftiridin-1-amina	486
41		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(etilsulfonil)etil)-2,6-naftiridin-1-amina	504

42		N¹-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina	455
43		N¹-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N³,N³-dimetilpropan-1,3-diamina	469
44		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-metil-2,6-naftiridin-1-amina	398
45		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-etil-2,6-naftiridin-1-amina	412
46		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-naftiridin-1-amina	466
47		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N,N-dimetil-2,6-naftiridin-1-amina	412
48		7-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-metil-2,6-naftiridin-1-amina	452

49		N-(2-((7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)etil)metanosulfonamida	505
50		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	468
51		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	468
52		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(oxetan-3-ilmetil)-2,6-naftiridin-1-amina	454
53		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	482
54		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(oxetan-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina	440
55		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,6-naftiridin-1-amina	468

56		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina	454
57		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	481
58		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	481
59		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina	467
60		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilazetidin-3-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	467
61		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilazetidin-3-il)-2,6-naftiridin-1-amina	453
62		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-naftiridin-1-amina	481

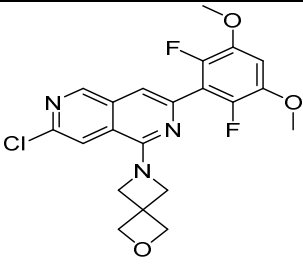
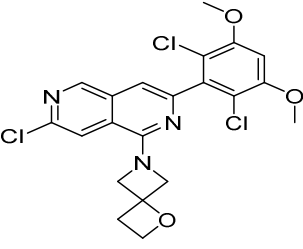
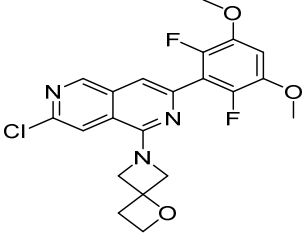
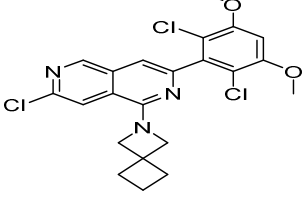
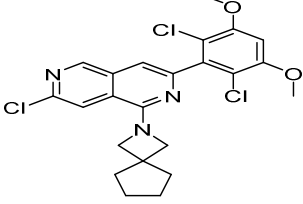
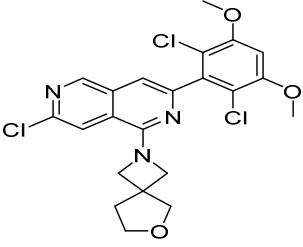
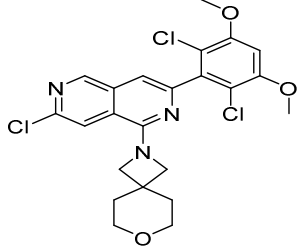
63		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	495
64		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-2,6-naftiridin-1-amina	474
65		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-difluorociclopentil)-2,6-naftiridin-1-amina	488
66		7-cloro-N-(ciclopentilmetil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	466
67		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-fenil-2,6-naftiridin-1-amina	488
68		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	478
69		2-(4-(((7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)metil)-1H-pirazol-1-ilo)etano-1-ol	508

70		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	522
71		N-bencil-7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	474
72		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2,6-naftiridin-1-amina	510
73		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-morfolinoetil)-2,6-naftiridin-1-amina	497
74		2-((7-cloro-3-(2-cloro-3-metoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)etan-1-ol	364
75		2-((7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)etan-1-ol	360
76		2-((7-cloro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)amino)etan-1-ol	348

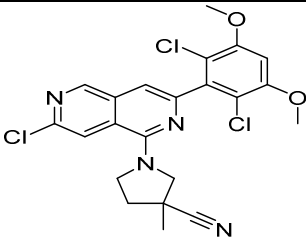
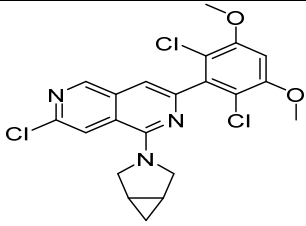
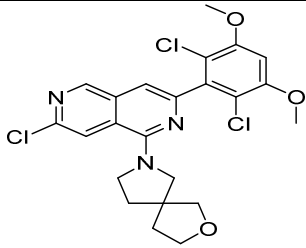
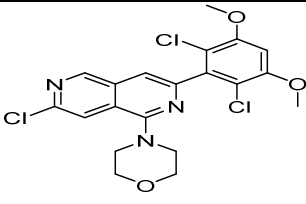
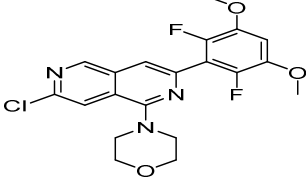
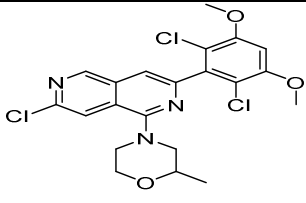
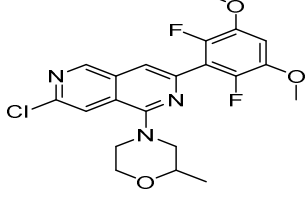
77		N¹-(7-cloro-3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina	421
78		N¹-(7-cloro-3-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina	387
79		N¹-(7-cloro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N²,N²-dimetiletan-1,2-diamina	375
80		7-cloro-3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	418
81		7-cloro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,6-naftiridin-1-amina	388
82		(S)-7-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	452
83		(S)-7-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	420

84		7-cloro-N-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	424
85		7-cloro-N-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-amina	392
86		1-(azetidin-1-il)-7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	424
87		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	454
88		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	422
89		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina	467
90		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-2,6-naftiridina	492

91		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	452
92		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	460
93		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilazetidin-3-ol	454
94		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	468
95		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2,6-naftiridina	436
96		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilazetidin-3-carbonitrilo	463
97		6-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	466

98		6-(7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	434
99		6-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	466
100		6-(7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	434
101		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-azaspiro[3.3]hept-2-il)-2,6-naftiridina	464
102		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-azaspiro[3.4]oct-2-il)-2,6-naftiridina	478
103		2-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano	480
104		2-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano	494

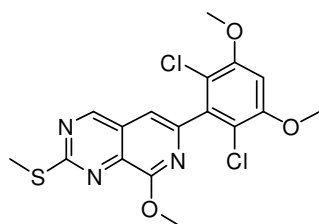
105		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	438
106		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	468
107		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	436
108		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	463
109		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	474
110		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoksi-3-metilpirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	482
111		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoksi-3-metilpirrolidin-1-il)-2,6-naftiridina	450

112		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-3-metilpirrolidin-3-carbonitrilo	477
113		1-(3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	450
114		7-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2-oxa-7-azaspiro[34.4]nonano	494
115		4-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)morfolina	454
116		4-(7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)morfolina	422
117		4-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2-metilmorfolina	468
118		4-(7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2-metilmorfolina	436

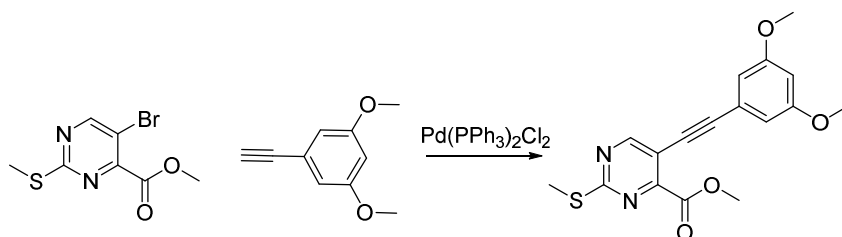
119		4-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2,6-dimetilmorfolina	482
120		4-(7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-2,6-dimetilmorfolina	450
121		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)piperidin-4-ol	468
122		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridina	482
123		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridina	450
124		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridina	482
125		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-4-metilpiperidin-4-ol	482
126		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridina	496

127		7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridina	464
128		1-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo	491
129		N-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)ciclopropil carboxamida	452
130		N-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida	482
131		N-(7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)sulfonamida	462

Intermedio 132: preparación de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



Paso 1: preparación de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo

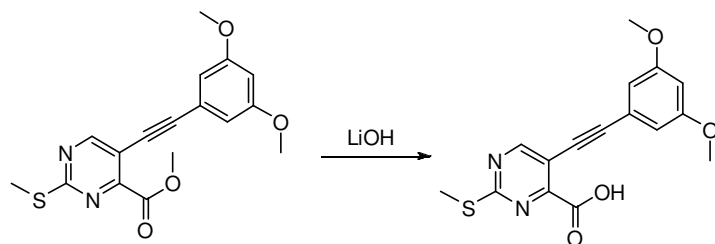


5

Se disolvieron 5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (2631 mg; 10,0 mmol) y 1-etnil-3,5-

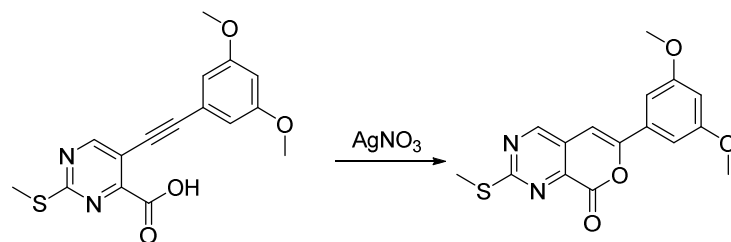
dimetoxibenceno (1622 mg; 10,0 mmol) en THF seco (50 ml). El gas se intercambi6 con N₂, se a~adieron Et₃N (2,8 ml; 20,0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (702 mg; 1,0 mmol), PPh₃ (525 mg; 2,0 mmol) y CuI (190 mg; 1,0 mmol) sucesivamente en una atm6sfera de N₂; la mezcla se calent6 hasta 90 °C y se agit6 durante la noche. Una vez completada la reacci6n, la mezcla se enfri6 hasta alcanzar la temperatura ambiente, se le a~adi6 una soluci6n acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml), la fase org6nica se lav6 con salmuera saturada, se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtr6, se concentr6 y se separ6 mediante cromatograf~a en columna de gel de s~ilice (PE:EA 4:1) para obtener el compuesto 5-((3,5-dimetoxifenil)et~nil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (2,5 g; rendimiento: 73 %). MS m/z (ESI): 345,2 [M+H]⁺.

Paso 2: preparaci6n de 5-((3,5-dimetoxifenil)et~nil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carbox~lico



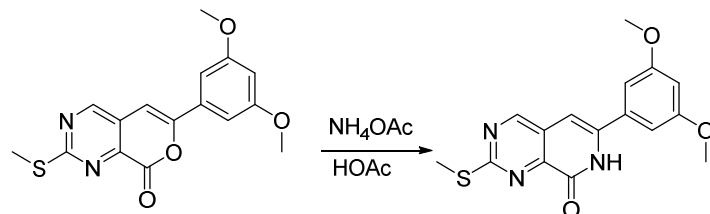
Se disolvi6 5-((3,5-dimetoxifenil)et~nil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (600 mg; 1,742 mmol) en metanol (15 ml) y, luego, se a~adi6 una soluci6n acuosa de hidr6xido de litio monohidrato (366 mg; 8,711 mmol) en agua (5 ml), y la mezcla se agit6 a temperatura ambiente durante la noche. La reacci6n se complet6. El disolvente org6nico se evapor6 mediante presi6n reducida, se a~adi6 EtOAc (30 ml) al residuo y el pH se ajust6 con una soluci6n de 6cido clorh~drico 1 N hasta 3-4. La fase org6nica se separ6, se lav6 con salmuera saturada, se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtr6 y se concentr6 para obtener el compuesto 6cido 5-((3,5-dimetoxifenil)et~nil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carbox~lico (584 mg; rendimiento cuantitativo). MS m/z (ESI): 331,2 [M+H]⁺.

Paso 3: preparaci6n de 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona



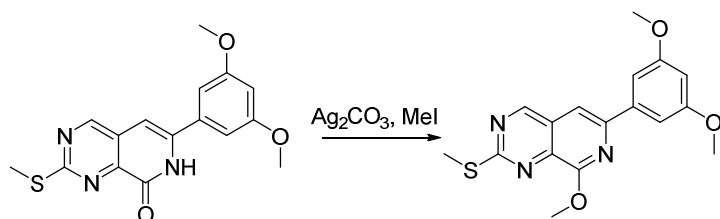
Se suspendi6 6cido 5-((3,5-dimetoxifenil)et~nil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carbox~lico (584 mg; 1,768 mmol) en acetona (25 ml) y se a~adi6 AgNO₃ (180 mg; 1,059 mmol) a la suspensi6n. La mezcla se agit6 a temperatura ambiente durante 4 h y se precipit6 un s6lido verde, se filtr6 para obtener 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona (600 mg; el producto crudo). MS m/z (ESI): 331,2 [M+H]⁺.

Paso 4: preparaci6n de 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona



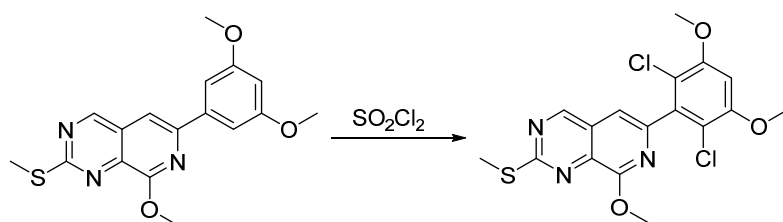
Se a~adi6 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona (600 mg; el producto crudo) a 6cido ac6tico glacial (50 ml); luego, se a~adi6 acetato de amonio (2,1 g; 27,243 mmol) y la mezcla se calent6 hasta 115 °C durante 16 h. La reacci6n se complet6, la mezcla se enfri6 hasta alcanzar la temperatura ambiente, se verti6 lentamente en una soluci6n acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase org6nica se separ6 y se lav6 con salmuera saturada, se sec6 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtr6, se concentr6 y se separ6 mediante cromatograf~a en columna (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 0-6 %) para obtener el compuesto 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (298 mg; rendimiento en dos pasos: 50 %). MS m/z (ESI): 330,2 [M+H]⁺.

Paso 5: preparaci6n de 6-(3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



5 Se suspendieron 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (100 mg; 0,304 mmol) y carbonato de plata (109 mg; 0,395 mmol) en tolueno (3 ml) y, luego, se añadió yoduro de metilo (431 mg; 3,036 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C en un tubo sellado durante 3 h. La reacción se completó, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con EtOA y se filtró para eliminar la sal. El filtrado se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 10-80 %) para obtener el compuesto 6-(3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (47 mg; rendimiento: 45 %). MS m/z (ESI): 344,3 [M+H]⁺.

Paso 6: preparación de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

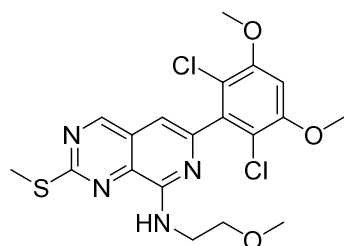


10 El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 1.

Los intermedios 133-134 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 132.

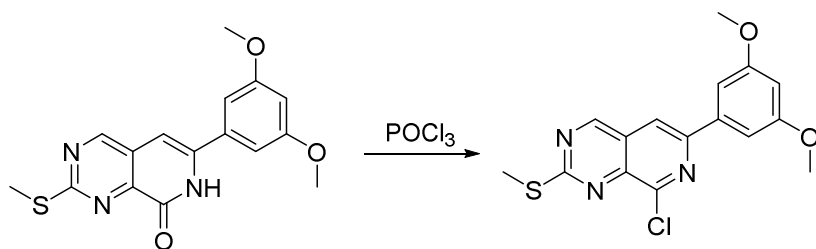
Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
133		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-etoxi-2,6-naftiridina	413
134		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etoxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	426

Intermedio 135: preparación de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina



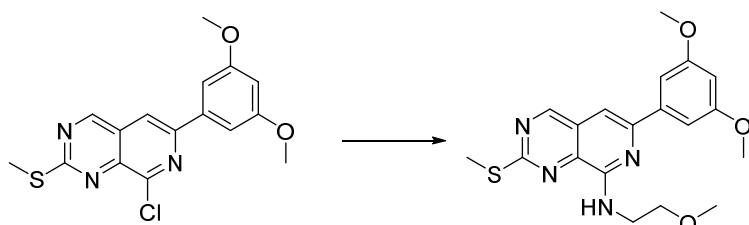
15

Paso 1: preparación de 8-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



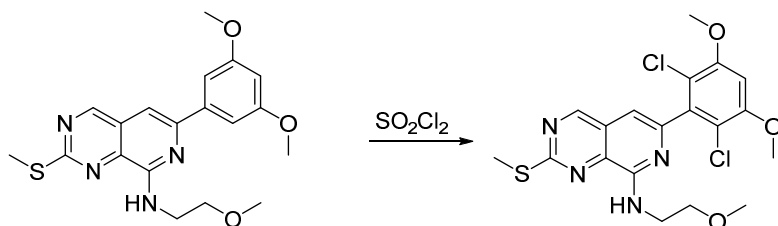
Se añadieron 6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (20,0 mg; 0,061 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (78 mg; 0,610 mmol) a acetonitrilo (2 ml); luego, se añadió POCl₃ (0,8 ml), y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó mediante presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 0-40 %) para obtener el compuesto 8-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (6 mg; rendimiento: 28 %). MS m/z (ESI): 348,2 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 6-(3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina



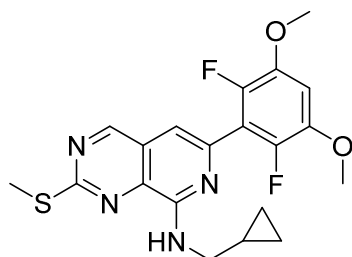
Se disolvieron 8-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (6 mg; 0,017 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,5 mg; 0,052 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml); luego, se añadió 2-metoxietil-1-amina (4 mg; 0,052 mmol), y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante la noche. La reacción se completó, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 0-50 %) para obtener el compuesto 6-(3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (4 mg; rendimiento: 61 %). MS m/z (ESI): 387,4 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

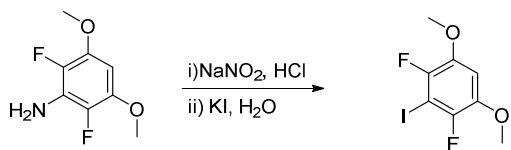


El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 1.

Intermedio 139: preparación de 4-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolina

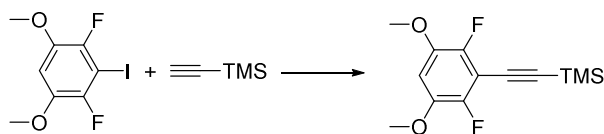


Paso 1: preparación de 2,4-difluoro-3-yodo-1,5-dimetoxibenceno



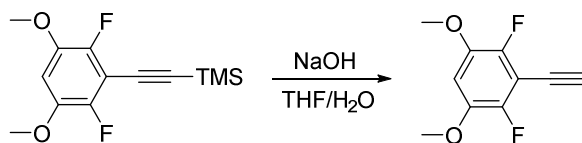
Se añadió 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (27,0 g; 143 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 6,0 M (240 ml) y se añadió una solución acuosa de NaNO₂, lentamente, gota a gota (10,35 g; 150 mmol; 30 ml de agua) en un baño de agua con hielo para enfriarla en 25 min. Tras la adición, la mezcla se hizo reaccionar durante otros 15 min para obtener una suspensión de color rojo anaranjado y, luego, se añadió a una solución acuosa de KI (94,9 g; 570 mmol; 150 ml de agua), la mezcla se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min para precipitar un sólido. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener un producto crudo. Se añadió MeOH (60 ml) al producto crudo; luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró y se secó para obtener 2,4-difluoro-3-yodo-1,5-dimetoxibenceno (29,3 g; rendimiento: 68 %).

Paso 2: preparación de (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilacetilen)trimetilsilano



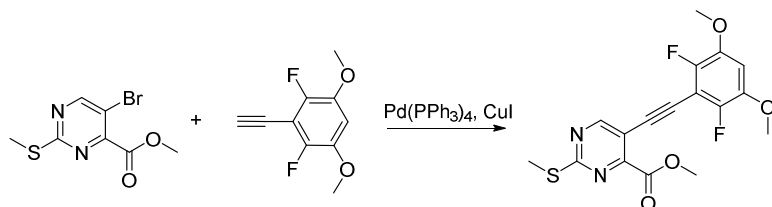
Se añadieron 2,4-difluoro-3-yodo-1,5-dimetoxibenceno (25,8 g; 86,0 mmol), trimetilsililacetileno (36,5 ml; 258 mmol), CuI (817 mg; 4,3 mmol) y trietilamina (35,8 ml; 258 mmol) a DMF (250 ml) en una atmósfera de N₂; luego, se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,15 g; 4,3 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La reacción se completó, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl para neutralizar la reacción, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo (27,0 g) que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: preparación de 3-etinil-2,4-difluoro-1,5-dimetoxibenceno



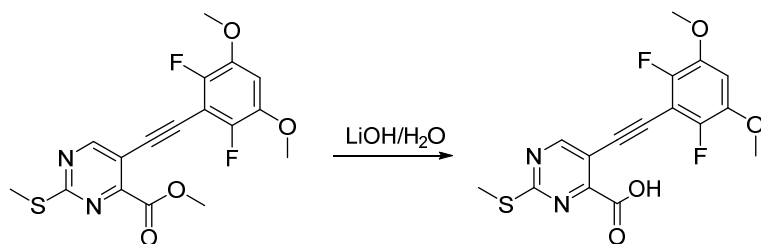
Se añadió (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilacetilen)trimetilsilano (27,0 g; un producto crudo) a la mezcla de THF y MeOH (200/200 ml); luego, se añadió una solución acuosa de NaOH (8,6 ml; 8,6 mmol; 1,0 N) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se completó, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se añadió MeOH (50 ml) al producto crudo y, luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se filtró para obtener el producto objetivo (15,0 g, rendimiento en dos pasos: 88 %).

Paso 4: preparación de 5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)etinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo



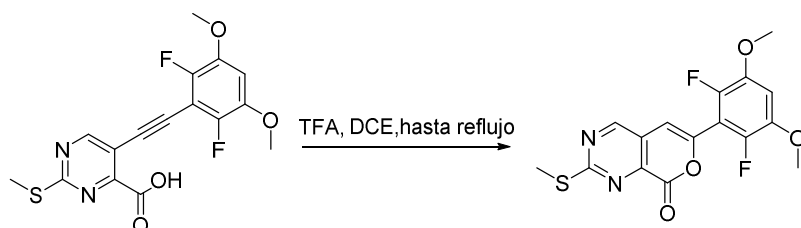
Se disolvieron 3-etinil-2,4-difluoro-1,5-dimetoxibenceno (10,0 g; 50,5 mmol) y 5-bromo-2-metiltio-pirimidin-4-carboxilato de metilo (13,0 g; 49,5 mmol) en DMF (100 ml); luego, se añadieron CuI (479 mg; 2,52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,91 g; 2,52 mmol) y Et₃N (35,0 ml; 252,5 mmol); la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1,5 h en una atmósfera de N₂. La reacción se completó, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl para neutralizar la reacción; luego, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo y, luego, el producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA:DCM = 10:2:1) para obtener el producto objetivo (15,4 g; rendimiento: 82 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 6,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

Paso 5: preparación de ácido 5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)etinil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico



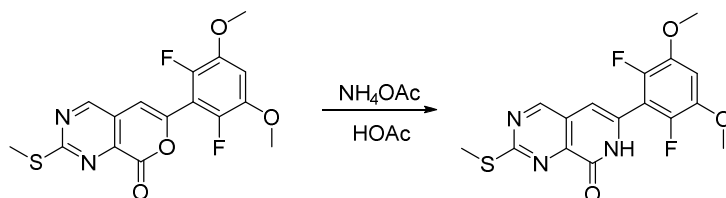
Se disolvió 5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxilato de metilo (30,0 g; 78,9 mmol) en THF (300 ml); luego, se añadió LiOH/H₂O (236,8 ml; 236,8 mmol; 1 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se completó, la mezcla se concentró para eliminar el THF, luego se ajustó el pH hasta 3 con ácido clorhídrico diluido para precipitar un sólido. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto objetivo (28,5 g; rendimiento: 99 %).

Paso 6: preparación de 6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-8-ona



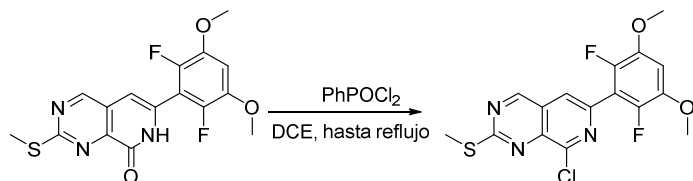
Se disolvió ácido 5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)etnil)-2-(metiltio)pirimidin-4-carboxílico (2,5 g; 6,83 mmol) en DCE (50 ml); luego, se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se completó, la mezcla se concentró, se añadió MeOH (50 ml); luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MeOH (10 ml) para obtener el producto objetivo (2,0 g; rendimiento: 80 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

Paso 7: preparación de 6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona



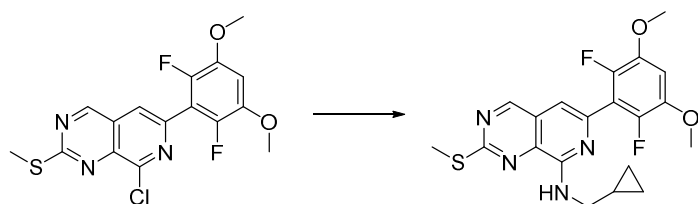
El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 4 del intermedio 132.

Paso 8: preparación de 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



Se disolvió 6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8(7H)-ona (1 g; 2,74 mmol) en DCE (80 ml) y la mezcla se calentó hasta 90 °C; luego, se añadió dicloruro fenilfosfónico (3,0 ml; 21,92 mmol) y la mezcla se calentó y agitó durante 16 h y, luego, se enfrió. El pH se ajustó a un valor neutral en un baño de hielo. La mezcla se extrajo con DCM y, luego, se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM 1/20) para obtener el compuesto 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (930 mg; rendimiento: 88 %). MS *m/z* (ESI): 384 [M+H]⁺.

Paso 9: preparación de N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina

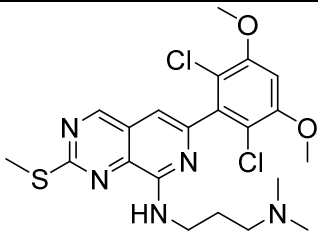
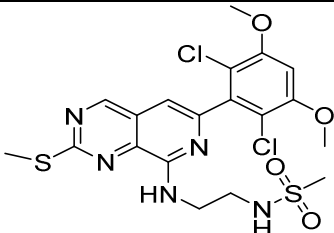
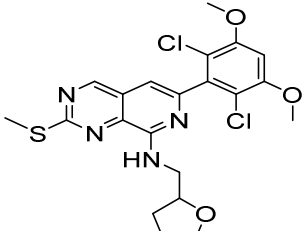
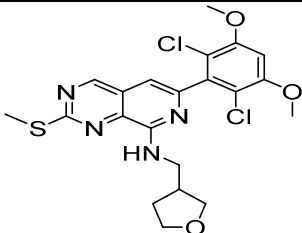
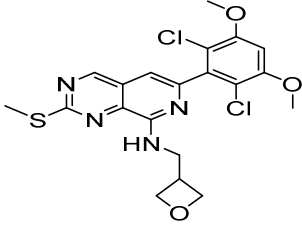
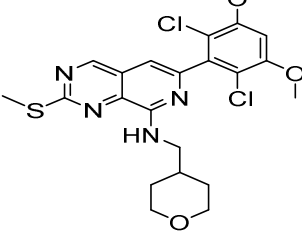
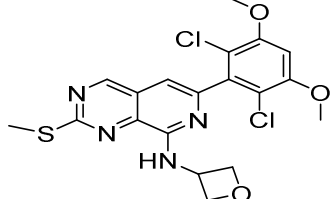


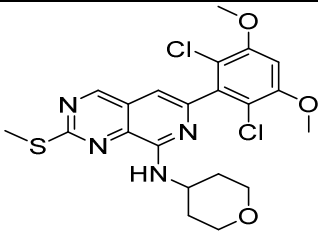
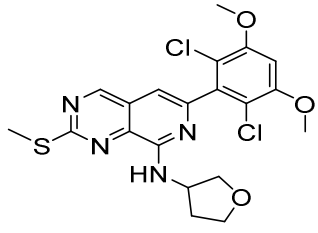
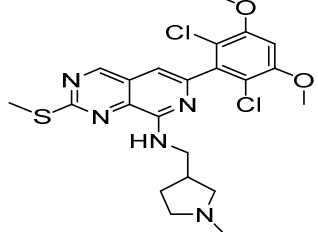
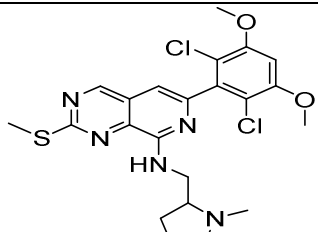
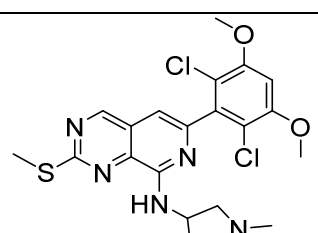
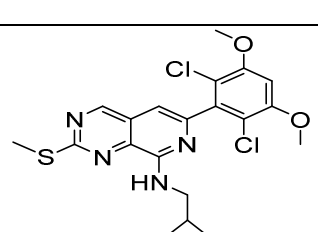
El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 2 del intermedio 135.

Los intermedios 136-330 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 135 o 139.

Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
136		N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	451
137		N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-di(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	457
138		N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-difluoro-3,5-di(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	425
140		2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)etan-1-ol	441
141		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(isopropiltio)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	499

142		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(etilsulfonil)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	518
143		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	411
144		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-etil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	425
145		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N,N-dimetil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	425
146		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	479
147		N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	465
148		N ¹ -(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N ² ,N ² -dimetiletan-1,2-diamina	468

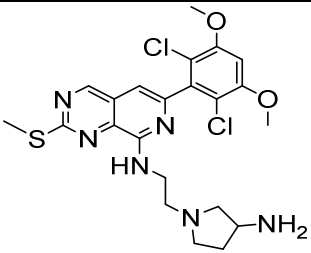
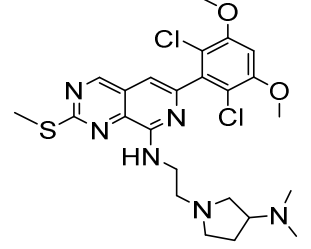
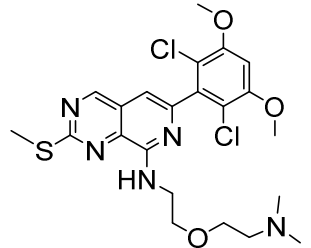
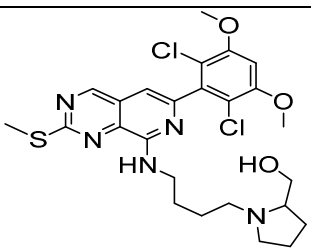
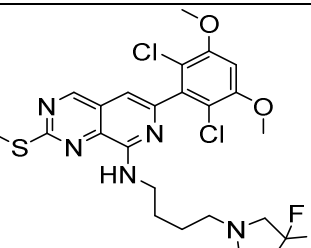
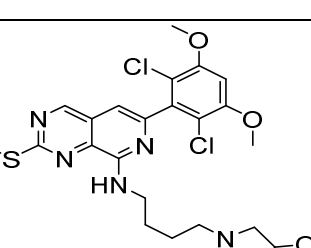
149		N ¹ -(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N ³ ,N ³ -dimetilpropan-1,3-diamina	482
150		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)etil)sulfonamida	518
151		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	481
152		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	481
153		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(oxetan-3-ilmetil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	467
154		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	495
155		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(oxetan-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	453

156		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	481
157		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	467
158		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	494
159		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	494
160		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	480
161		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilazetidin-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	480

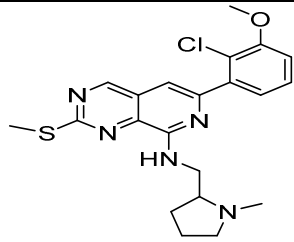
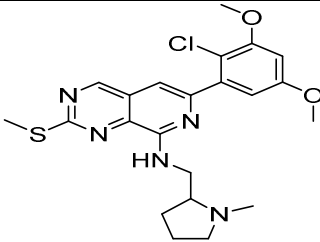
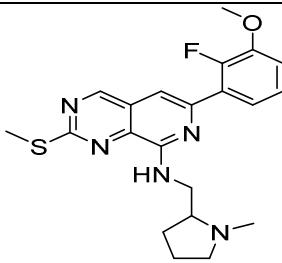
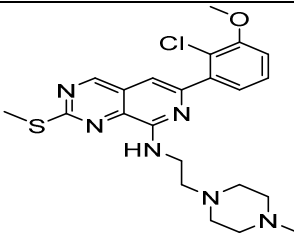
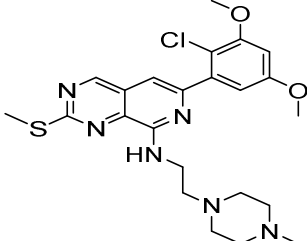
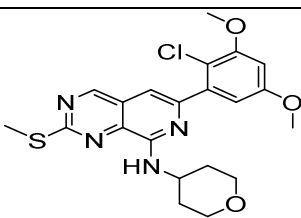
162		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilazetidin-3-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	466
163		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	494
164		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	508
165		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-difluorociclobutil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	487
166		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-difluorociclopentil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	501
167		N-(ciclopentilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	479
168		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	501

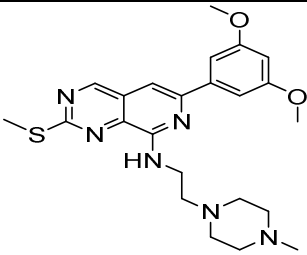
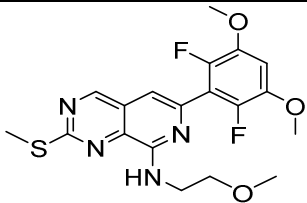
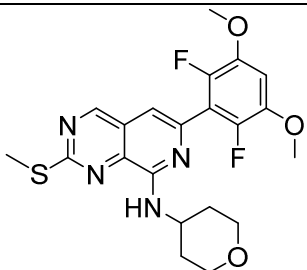
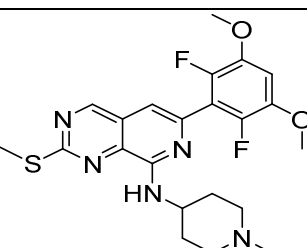
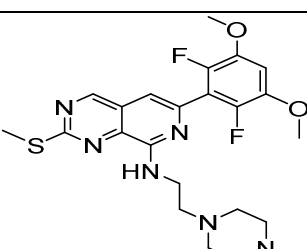
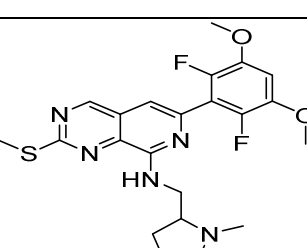
169		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	473
170		N-bencil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	487
171		N-(3-aminobencil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	502
172		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	491
173		2-(4-(((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol	521
174		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	535
175		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	467

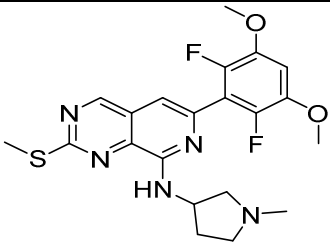
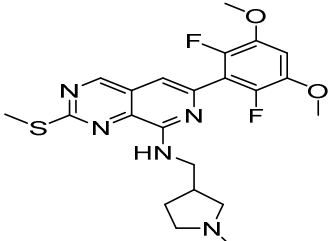
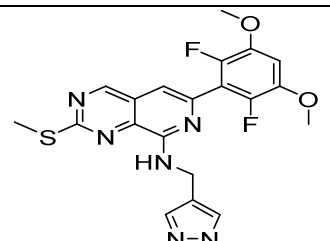
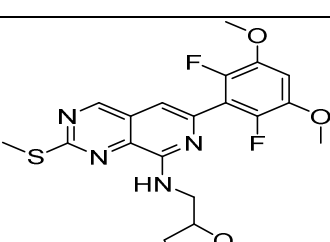
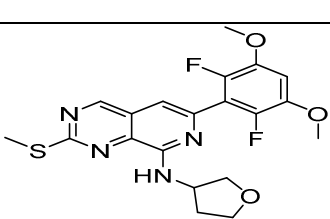
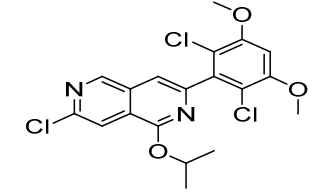
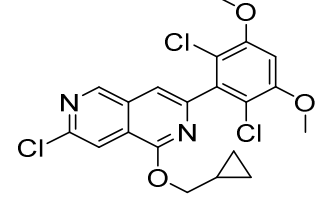
176		N¹-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N³-isopropilpropan-1,3-diamina	496
177		N¹-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N⁴-isopropilbutan-1,4-diamina	510
178		N¹-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N⁴,N⁴-dimetilbutan-1,4-diamina	496
179		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(4-(pirolidin-1-il)butil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	522
180		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	523
181		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(2-morfolinoetil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	510

182		N-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	509
183		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	537
184		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(2-(dimetilamino)etoksi)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	512
185		(1-(4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)amino)butil)pirrolidin-2-il)metanol	552
186		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	558
187		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(4-(3-metoxipirrolidin-1-il)butil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	552

188		N-(ciclopropilmetil)-6-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	401
189		N-(ciclopropilmetil)-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	371
190		6-(2-cloro-3-(metoxi- d_3)fenil)-N-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	390
191		N-(ciclopropilmetil)-6-(2-fluoro-3-(metoxi- d_3)fenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	374
192		6-(2-cloro-3,5-di(metoxi- d_3)fenil)-N-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	423
193		N-(ciclopropilmetil)-6-(2-fluoro-3,5-di(metoxi- d_3)fenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	407
194		6-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-(metiltio)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	417

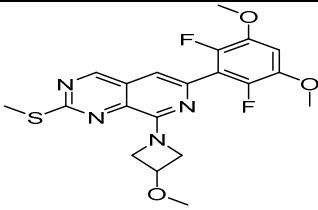
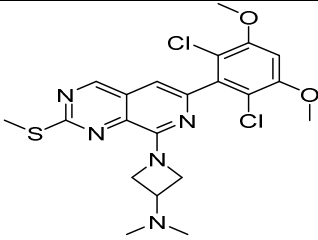
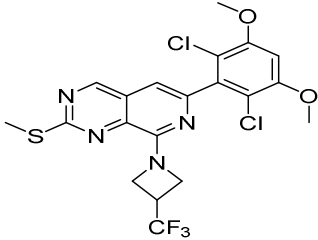
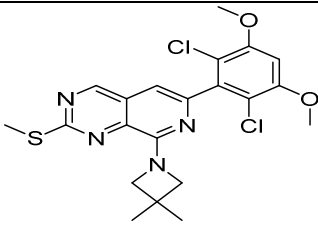
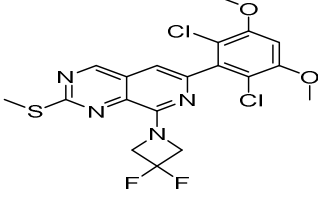
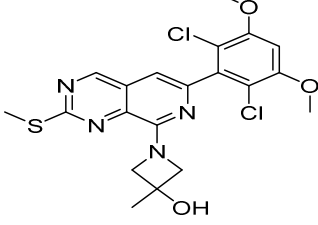
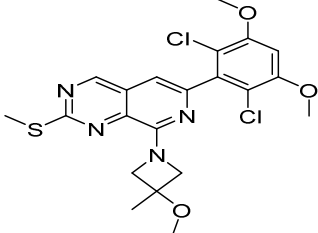
195		6-(2-cloro-3-metoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	430
196		6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	460
197		6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	414
198		6-(2-cloro-3-metoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	459
199		6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	489
200		6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	447

201		6-(3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	455
202		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	423
203		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	449
204		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	462
205		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	491
206		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	462

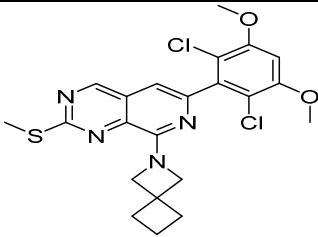
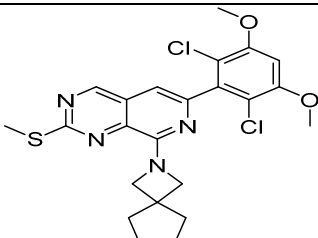
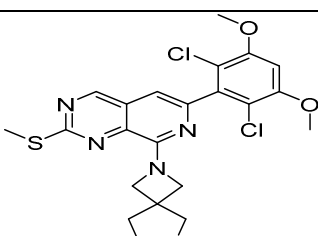
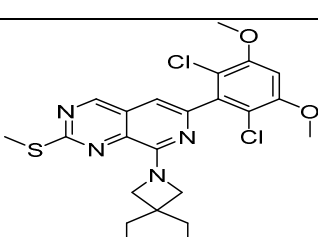
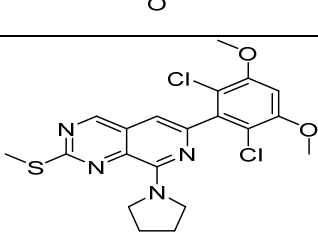
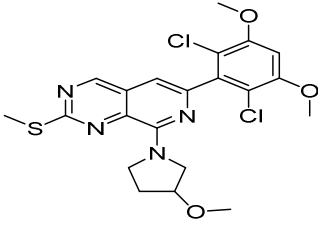
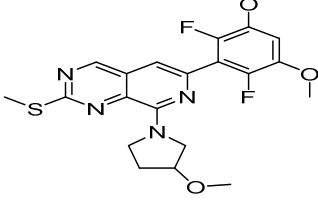
207		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	448
208		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	462
209		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	459
210		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	449
211		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	435
212		7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-isopropioxi-2,6-naftiridina	427
213		7-cloro-1-(ciclopropilmetoxi)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridina	439

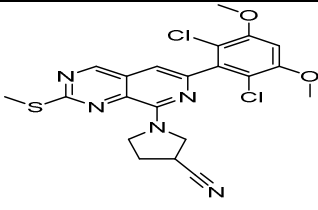
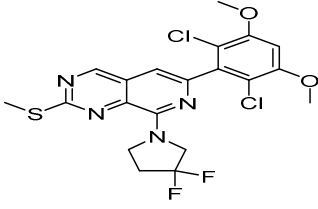
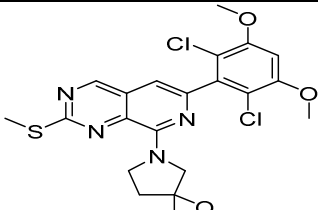
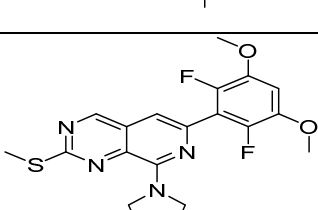
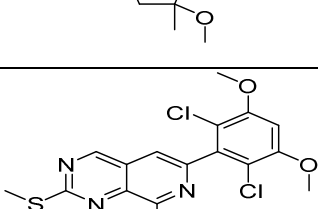
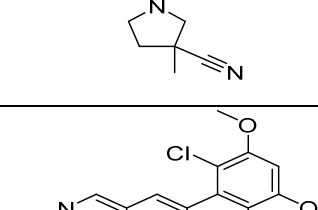
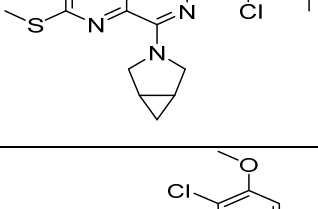
214		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropioxi-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	440
215		8-(ciclopropilmetoxi)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	452
216		(R)-N-(1-ciclopropiletil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	465
217		(S)-N-(1-ciclopropiletil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	465
218		(S)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-dimetilbut-2-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	481
219		(R)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-dimetilbut-2-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	481
220		(R)-N-(1-ciclopropiletil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	433

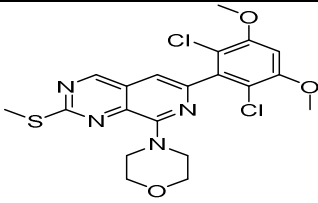
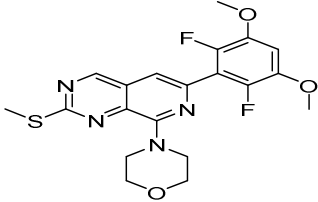
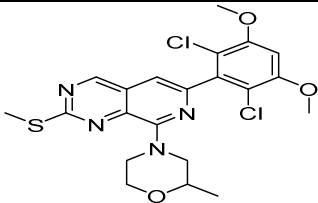
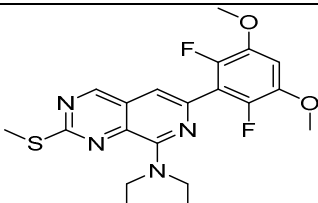
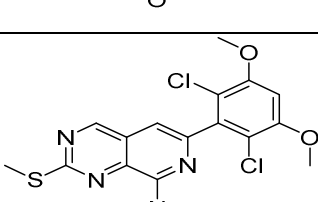
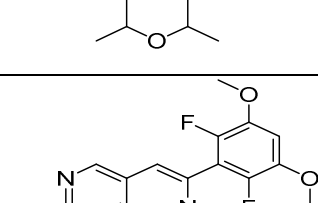
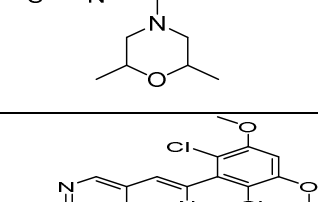
221		(S)-N-(1-ciclopropiletil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	433
222		(S)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-dimetilbut-2-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	449
223		(R)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-dimetilbut-2-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	449
224		N-ciclopropil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	437
225		N-ciclopropil-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina	405
226		8-(azetidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	437
227		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	467

228		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(metilsulfanil)pirido[3,4-d]pirimidina	435
229		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina	480
230		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	505
231		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	465
232		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	473
233		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metilazetidin-3-ol	467
234		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	481

235		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	449
236		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metilazetidin-3-carbonitrilo	476
237		6-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	479
238		6-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	447
239		6-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	479
240		6-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	447

241		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(2-azaspiro[3.3]hept-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina	477
242		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(2-azaspiro[3.4]oct-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina	491
243		2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano	493
244		2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano	507
245		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	451
246		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	481
247		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	449

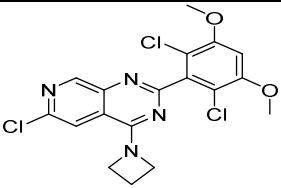
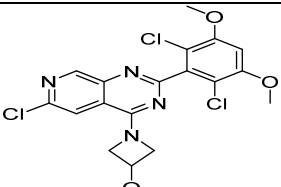
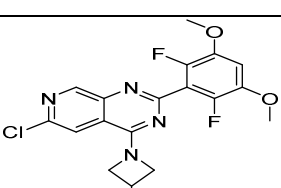
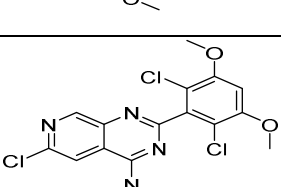
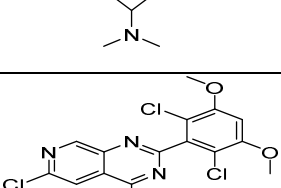
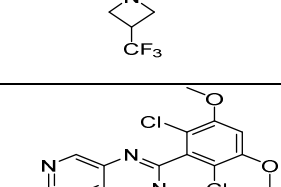
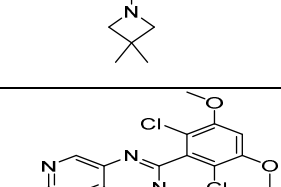
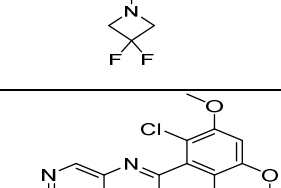
248		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	476
249		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	487
250		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	495
251		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	463
252		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-3-metilpirrolidin-3-carbonitrilo	490
253		8-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	463
254		7-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-oxa-7-azaspiro[3.4]nonano	507

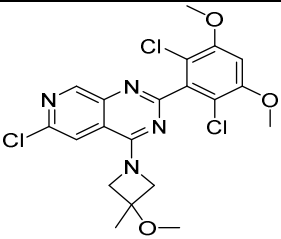
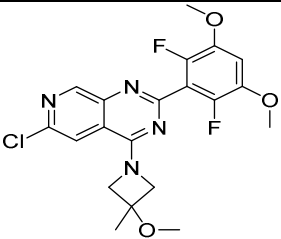
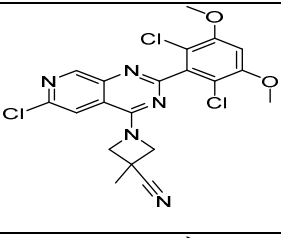
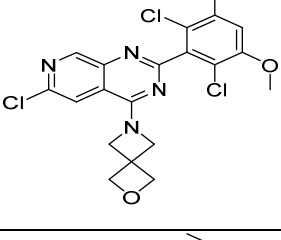
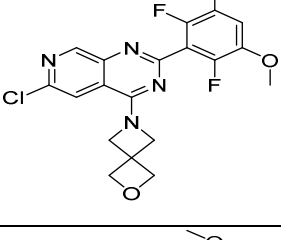
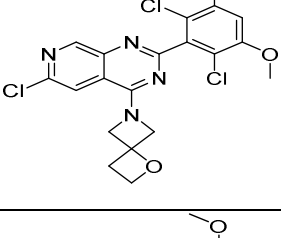
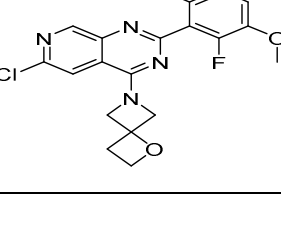
255		4-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolina	467
256		4-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)morfolina	435
257		4-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfanil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilmorfolina	481
258		4-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2-metilmorfolina	449
259		4-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2,6-dimetilmorfolina	495
260		4-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-2,6-dimetilmorfolina	463
261		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piperidin-4-ol	481

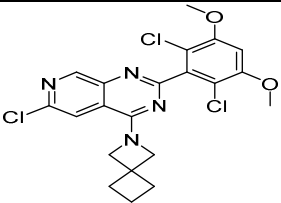
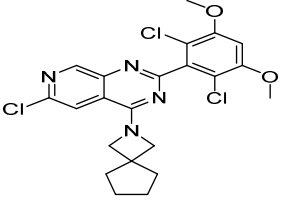
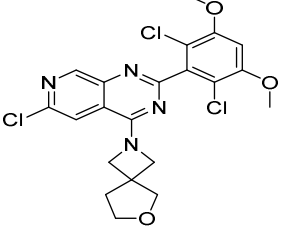
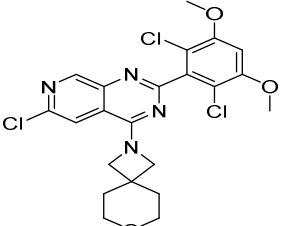
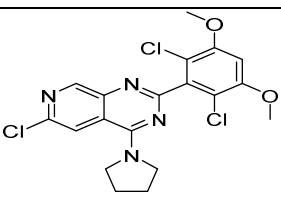
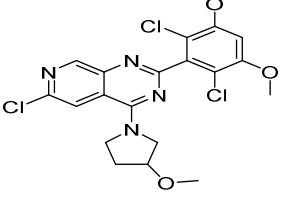
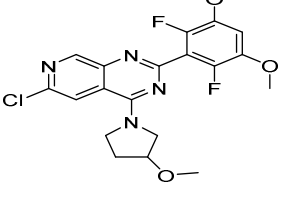
262		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	495
263		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	463
264		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	495
265		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-ol	495
266		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	509
267		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	477
268		1-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-4-metilpiperidin-4-carbonitrilo	504

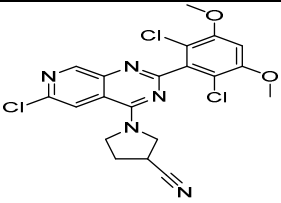
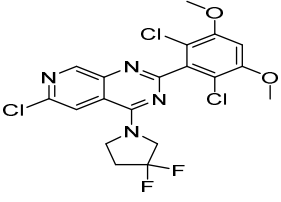
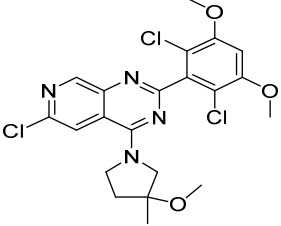
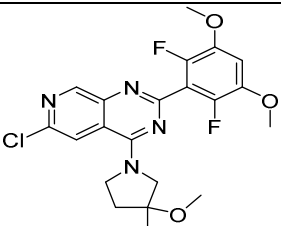
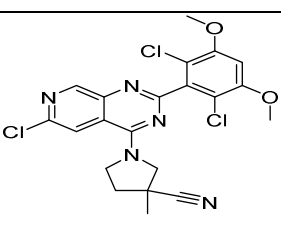
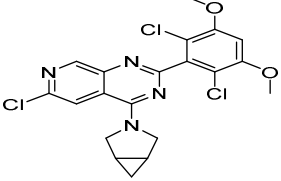
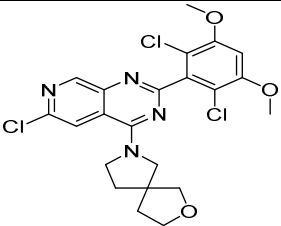
269		N-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)ciclopropil carboxamida	465
270		N-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida	495
271		N-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)sulfonamida	475
272		6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	439
273		6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	407
274		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxietil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	443
275		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	455
276		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	469

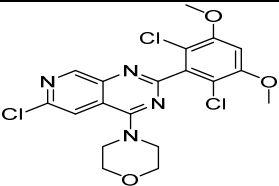
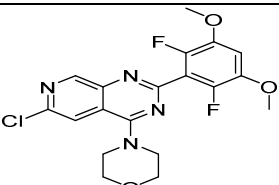
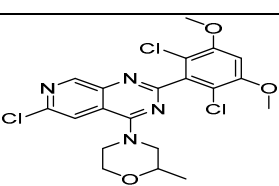
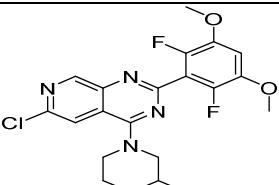
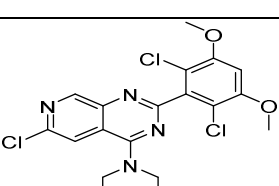
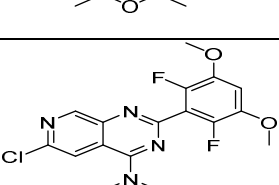
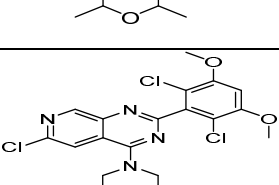
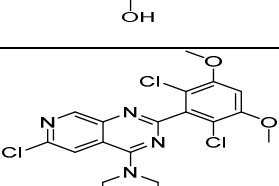
277		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	469
278		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-(3,3-difluorociclopentil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	489
279		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	455
280		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	479
281		(S)-6-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	453
282		(S)-6-cloro-N-(1-ciclopropiletil)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	421
283		6-cloro-N-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	425
284		6-cloro-N-ciclopropil-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina	393

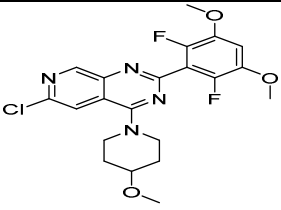
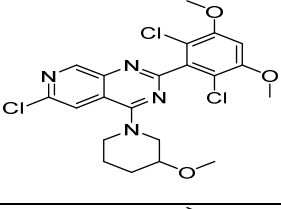
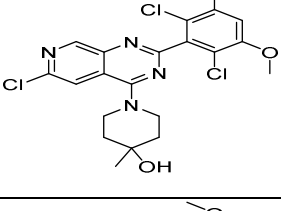
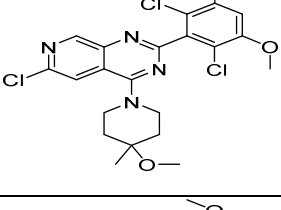
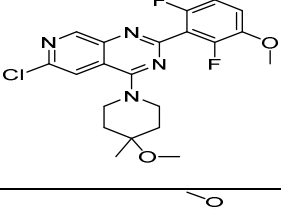
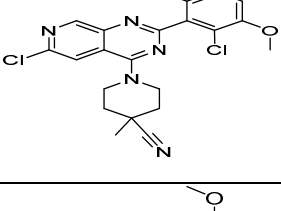
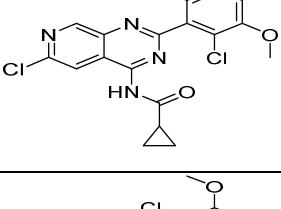
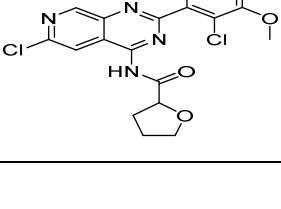
285		4-(azetidin-1-il)-6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	425
286		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	455
287		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	423
288		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidin-3-amina	468
289		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	493
290		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	453
291		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	461
292		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol	455

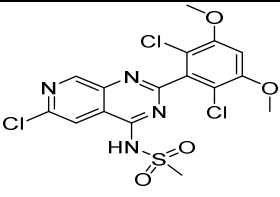
293		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	469
294		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	437
295		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-carbonitrilo	464
296		6-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano	467
297		6-(6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano	435
298		6-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano	467
299		6-(6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-1-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano	435

300		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-azaspiro[3.3]hept-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina	465
301		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-azaspiro[3.4]oct-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina	479
302		2-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano	481
303		2-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano	495
304		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	439
305		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	469
306		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	437

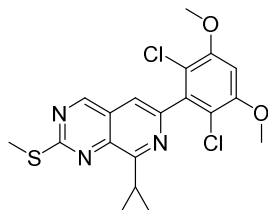
307		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo	464
308		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	475
309		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	483
310		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	451
311		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metilpirrolidin-3-carbonitrilo	478
312		4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina	451
313		7-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano	495

314		4-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina	455
315		4-(6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina	423
316		4-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-metilmorfolina	469
317		4-(6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-metilmorfolina	437
318		4-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina	483
319		4-(6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina	451
320		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol	469
321		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	483

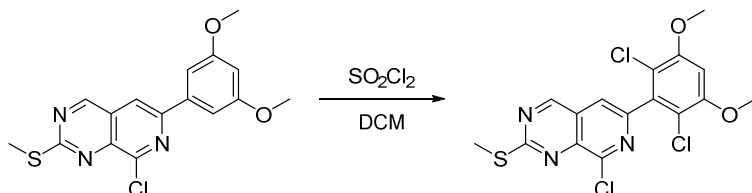
322		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	451
323		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	483
324		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol	483
325		6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	497
326		6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidina	465
327		1-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo	492
328		N-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopropil carboxamida	453
329		N-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida	483

330		N-(6-cloro-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfonamida	463
-----	---	---	-----

Intermedio 331: preparación de 8-ciclopropil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina

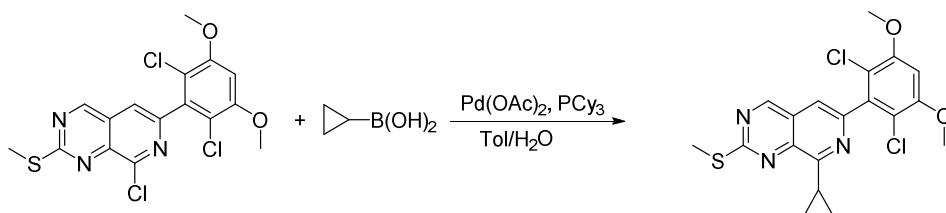


5 Paso 1: preparación de 8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



Se añadió 8-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (500 mg; 1,43 mmol) a diclorometano (30 ml) y, luego, la mezcla se enfrió hasta -30 °C. Se disolvió SO₂Cl₂ (0,35 ml; 4,31 mmol) en diclorometano (30 ml) y se añadió lentamente, gota a gota, al líquido de reacción anterior con agitación. Tras la adición, la mezcla se agitó durante otras 0,5 h. La reacción se completó y, luego, se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo, se lavó con agua y, luego, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna para obtener 8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (620 mg; 88 %). MS m/z (ESI): 416,2 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de 8-ciclopropil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina



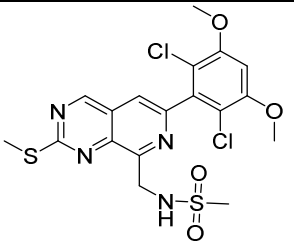
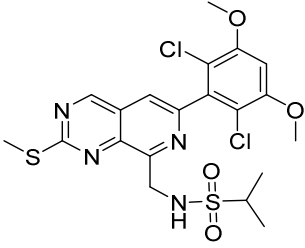
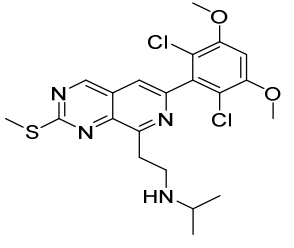
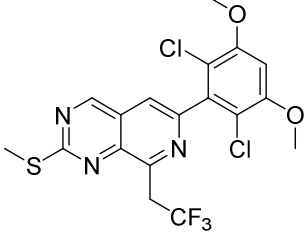
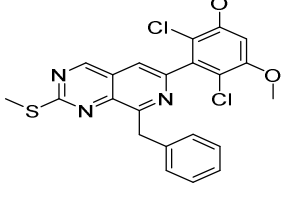
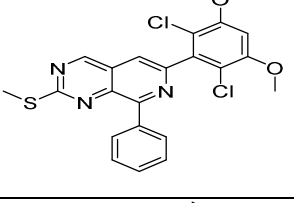
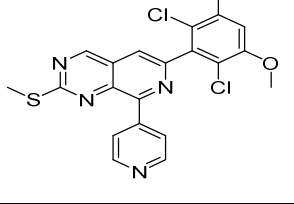
Se añadieron 8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (83 mg; 0,20 mmol), ácido ciclopropilborónico (26 mg; 0,30 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg; 0,02 mmol), PCy₃ (11 mg; 0,04 mmol) y K₃PO₄ (127 mg; 0,60 mmol) a la mezcla de tolueno y agua (6:1; 5 ml); la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La reacción se completó; luego, la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna para obtener 8-ciclopropil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (60 mg; 71 %). MS m/z (ESI): 422,2 [M+H]⁺.

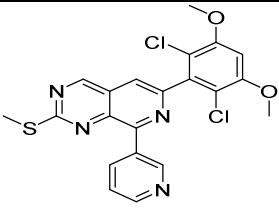
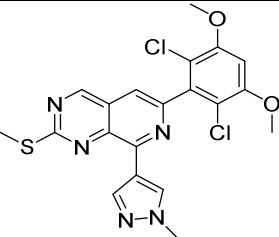
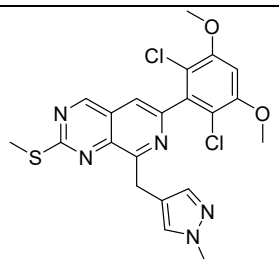
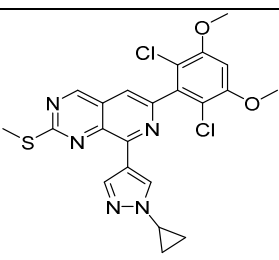
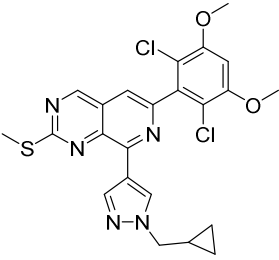
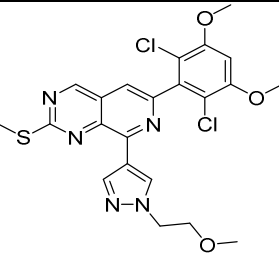
Los intermedios 332-364 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 331.

Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
-------------------	--------------------------	----------------------	-------------------------------

332		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	396
333		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	410
334		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropil-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	424
335		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidina	452
336		8-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	436
337		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidina	466
338		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidina	466

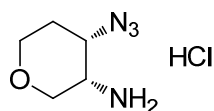
339		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina	466
340		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	479
341		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	479
342		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	479
343		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-metoxietil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	440
344		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metoximetil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	426
345		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)metil)ciclopropilamina	451

346		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)metil)sulfonamida	489
347		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)metil)propan-2-sulfonamida	517
348		N-(2-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)etil)propan-2-amina	467
349		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidina	464
350		8-bencil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	472
351		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidina	458
352		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina	459

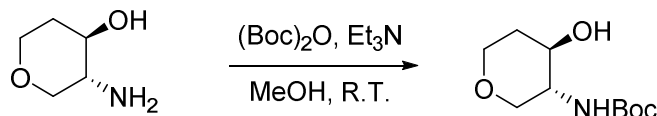
353		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina	459
354		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	462
355		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	476
356		8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	488
357		8-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	502
358		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	506

359		2-(4-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol	492
360		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidina	518
361		6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)-8-fenetilpirido[3,4-d]pirimidina	486
362		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	430
363		6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina	474
364		2-(4-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol	460

Intermedio 365: preparación de clorhidrato de (3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-amina



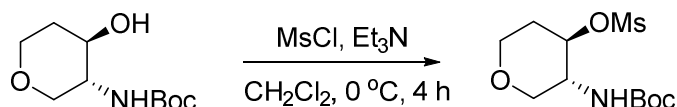
Paso 1: preparación de ((3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo



Se disolvió (3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol (5,00 g, 42,7 mmol) en MeOH (100 ml) y, luego, se añadieron Et₃N (4,75 g; 47,0 mmol) y Boc₂O (10,25 g; 47,0 mmol) sucesivamente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se comprobó mediante LCMS. La mezcla se concentró para eliminar el metanol y el producto crudo se lavó con éter de petróleo (100 ml) y, luego, se filtró para obtener ((3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (8,50 g; rendimiento: 92 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,68 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

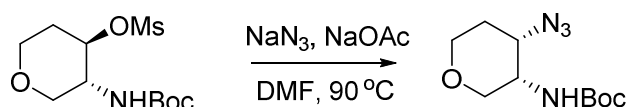
Paso 2: preparación de metanosulfonato de (3R,4R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il



Se disolvió ((3S,4S)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (8,5 g; 39,2 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml); la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y, luego, se añadieron Et₃N (4,30 g; 43,0 mmol) y MsCl (4,98 g; 43,0 mmol) sucesivamente; la mezcla se agitó a 0 °C durante 6 h. La reacción se completó, la mezcla se lavó con agua (20 ml) y, luego, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener metanosulfonato de (3R,4R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il (10,2 g; rendimiento: 88 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,90 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

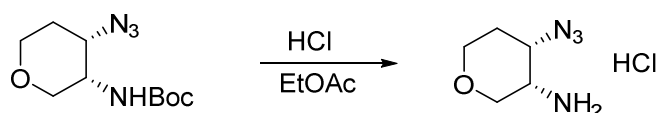
Paso 3: preparación de ((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo



Se disolvió (3R,4R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il metanosulfonato (10,2 g; 34,6 mmol) en DMF seco (100 ml), NaOAc (9,38 g; 69,0 mmol) y NaN₃ (4,49 g; 69,0 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción se completó; luego, la solución de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml); las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con una solución acuosa de LiCl (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto ((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (6,8 g; rendimiento: 81 %).

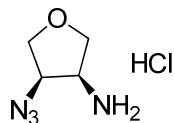
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,85 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 4: preparación de clorhidrato de (3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-amina

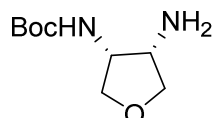
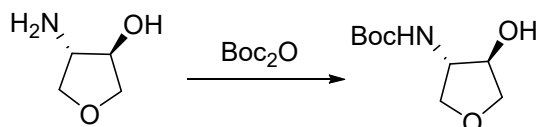


Se añadió ((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)carbamato de terc-butilo (6,8 g; 28,0 mmol) a la mezcla de HCl y EtOAc (100 ml); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se completó y se comprobó mediante LCMS. La mezcla se concentró para obtener el compuesto clorhidrato de (3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-amina (4,0 g; rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,47 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 3H), 2,0 (m, 2H).

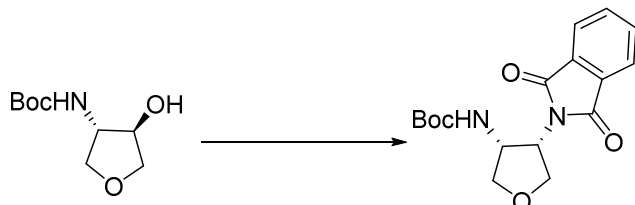
Intermedio 366: preparación de clorhidrato de (3S,4R)-4-azidotetrahidrofuran-3-amina

Los intermedios 366 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 365 a partir de (3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol.

5 Intermedio 367: preparación de ((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo**Paso 1: preparación de ((3S,4R)-4-hidroxiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo**

10 Se disolvió (3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol (5,00 g; 48,487 mmol) en metanol (100 ml); luego, se añadió trietilamina (12,24 g; 121,2 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo; luego, se añadió Boc_2O (11,64 g; 53,34 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se completó y la fase orgánica se concentró para eliminar la mayoría del disolvente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó para precipitar una gran cantidad de sólidos blancos. La mezcla se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto ((3S,4R)-4-hidroxiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (8,00 g, rendimiento: 81 %).

15 RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,72 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

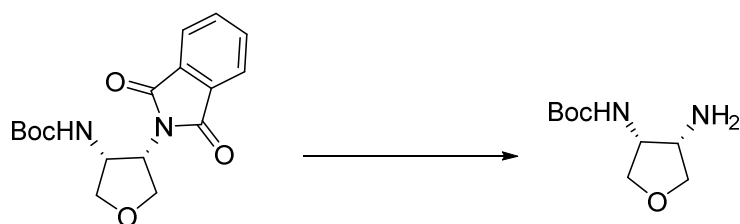
Paso 2: preparación de ((3R,4S)-4-(1,3-dicarbonilisoindolin-2-il)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo

20 Se disolvieron ((3S,4R)-4-hidroxiltetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg; 0,984 mmol), trifenilfosfina (620 mg; 2,364 mmol) e isoindolina-1,3-diona (173 mg; 1,181 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml); la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y, luego, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (717 mg; 3,546 mmol) lentamente, gota a gota. Tras la adición, la mezcla se agitó en un baño de agua con hielo durante 1 h. El líquido de reacción se concentró directamente y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EA 15-30 %) para obtener un producto crudo: el compuesto de ((3R,4S)-4-(1,3-dicarbonilisoindolin-2-il)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (950 mg).

25 RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 4,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,09 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (m, J = 9,2; 6,4 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H).

MS m/z (ESI): 559,5 $[M+H]^+$.

Paso 3: preparación de ((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo



5

Se disolvió ((3R,4S)-4-(1,3-dicarbonylisoindolin-2-il)tetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (950 mg; 21 %; 0,600 mmol) en etanol (6 ml); luego, se añadió hidrato de hidrazina (45 mg; 0,900 mmol); la mezcla se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se completó; luego, la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH 0-5 %) para obtener el compuesto ((3R,4S)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (120 mg; rendimiento en dos pasos: 60 %).

RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,24 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

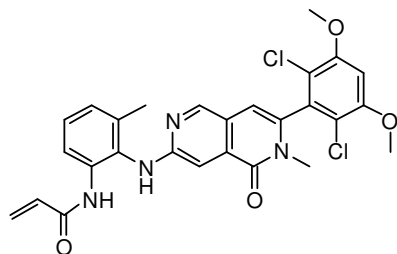
Los intermedios 368-375 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del intermedio 367.

Intermedio N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
368		((3R,4S)-3-amino-4-(((2,2,2-tricloroetoxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	377
369		((3S,4R)-4-amino-1-metilpirrolidin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	291
370		((3S,4R)-1-acetil-4-aminopirrolidin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	319
371		((3S,4R)-4-amino-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	348
372		((3S,4R)-4-amino-1-(metilaminoformil)pirrolidin-3-il)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	334

373		((3S,4R)-4-amino-1-(oxetan-3-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	333
374		((3S,4R)-4-amino-1-(1H-pirazol-4-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	343
375		((3S,4R)-4-amino-1-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)pyrrolidin-3-yl)carbamato de 2,2,2-tricloroetilo	357

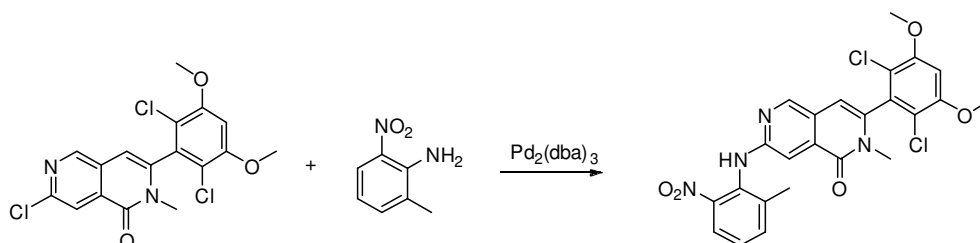
Preparación de ejemplos específicos

Ejemplo 1: preparación de N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-ilo)amino)-3-metilfenil)acrilamida



5

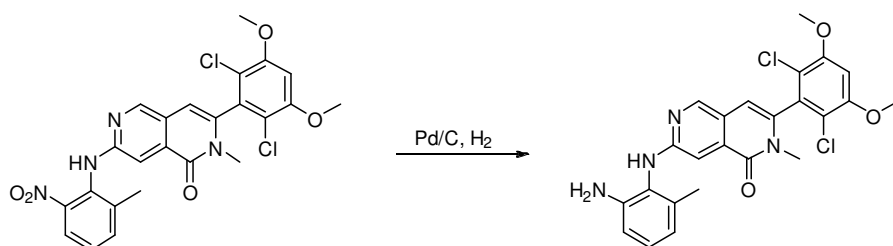
Paso 1: preparación de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-7-((2-metil-6-nitrofenil)amino)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



Se disolvió 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (150 mg; 0,375 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y, luego, se añadieron 2-metil-6-nitroanilina (114 mg; 0,751 mmol), carbonato de cesio (367 mg; 1,126 mmol), BrettPhos (161 mg; 0,3 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172 mg; 0,188 mmol). El gas se intercambió con N_2 y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 2 h. La reacción se completó, y la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-7-((2-metil-6-nitrofenil)amino)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (40 mg; rendimiento: 21 %). MS m/z (ESI): 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

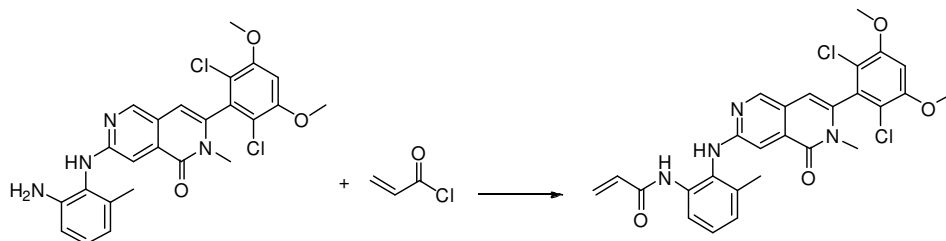
15

Paso 2: preparación de 7-((2-amino-6-metilfenil)amino)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



Se disolvió 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-7-((2-metil-6-nitrofenil)amino)-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (40 mg; 0,078 mmol) en 10 ml de metanol y, luego, se añadieron 10 mg de Pd-C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 30 min. La reacción se completó, y la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto 7-((2-amino-6-metilfenil)amino)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (9,5 mg; rendimiento: 25 %). MS m/z (ESI): 486,4 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida



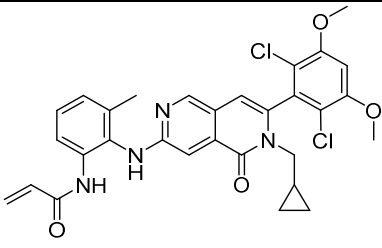
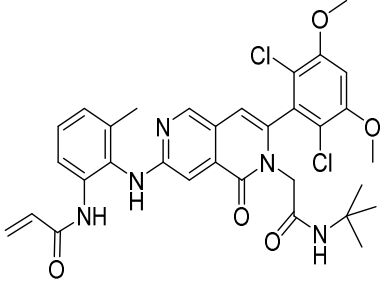
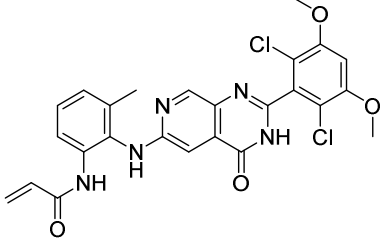
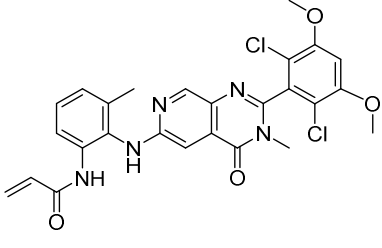
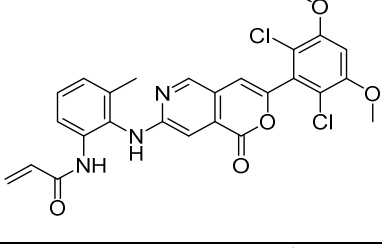
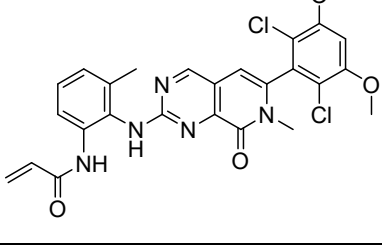
Se disolvió 7-((2-amino-6-metilfenil)amino)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (9,5 mg; 0,02 mmol) en la mezcla de THF y H₂O (4 ml/1 ml) y, luego, se añadió bicarbonato de sodio (9 mg; 0,104 mmol); la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y la solución de cloruro de acrililo se añadió a THF (2 mg/2 ml; 0,02 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida (1 mg; rendimiento: 9 %).

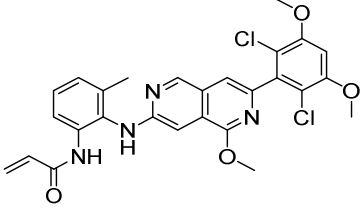
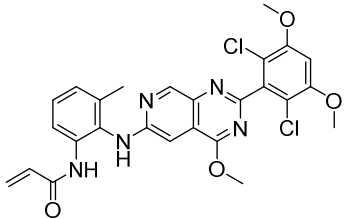
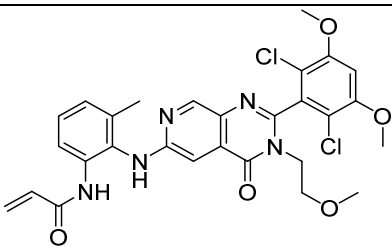
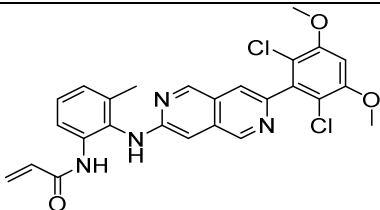
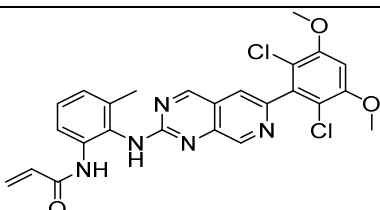
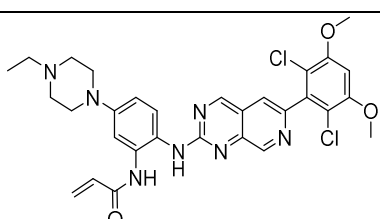
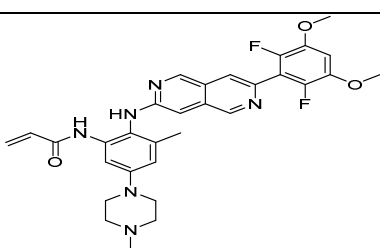
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

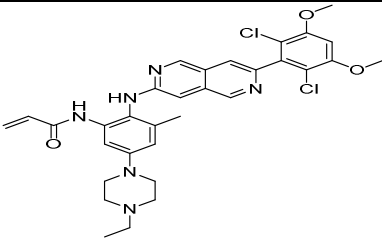
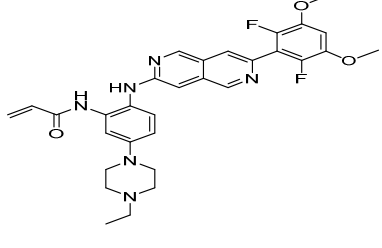
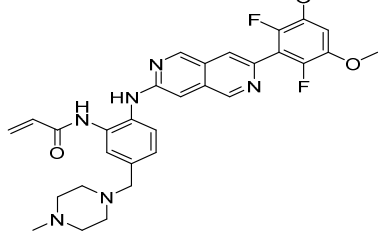
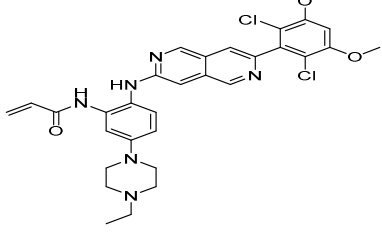
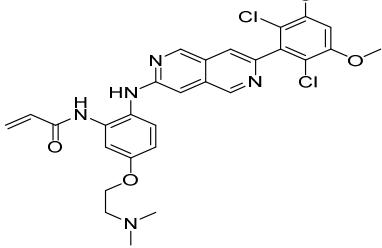
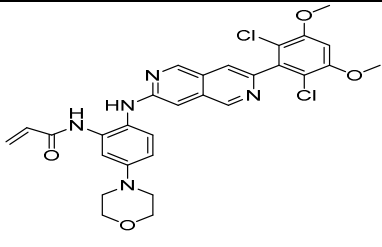
MS m/z (ESI): 541,4 [M+H]⁺.

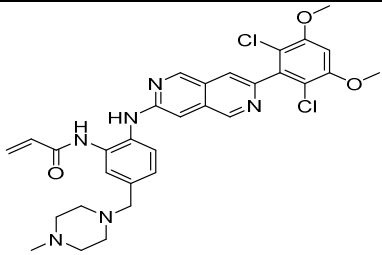
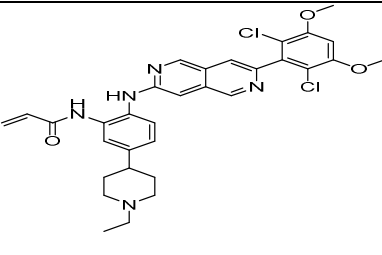
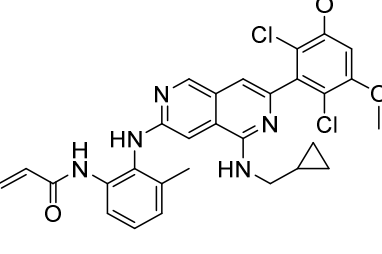
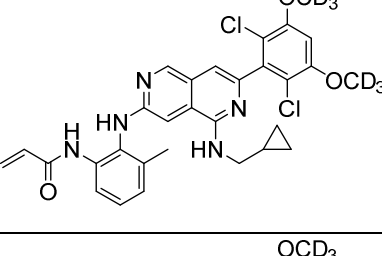
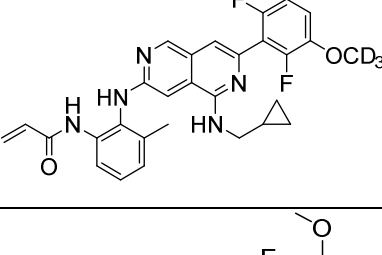
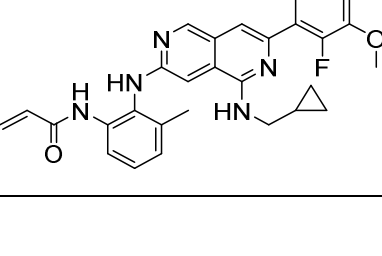
Los ejemplos 2-75 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 1.

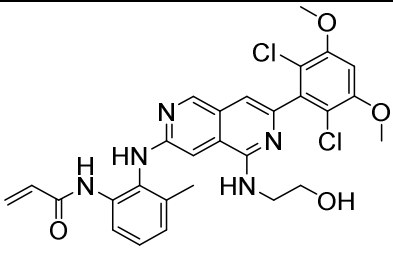
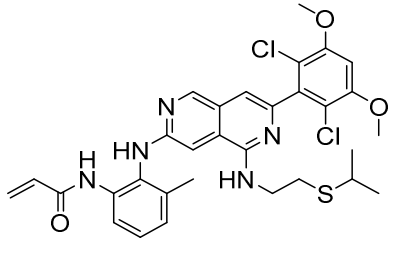
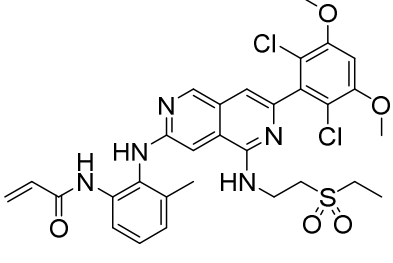
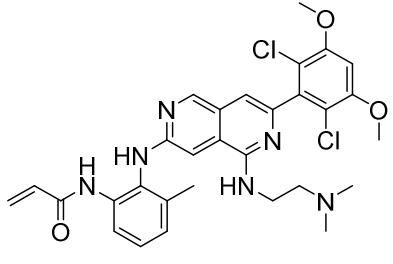
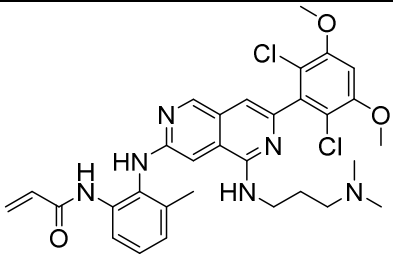
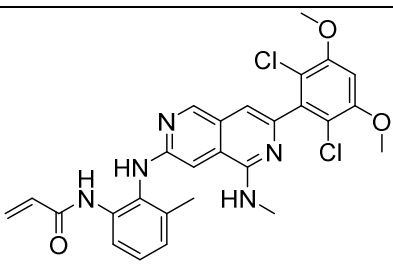
Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
2		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	525

3		N-(2-((6-(ciclopropilmetil)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	579
4		N-(2-((6-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	638
5		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	526
6		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	540
7		N-(2-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	526
8		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	540

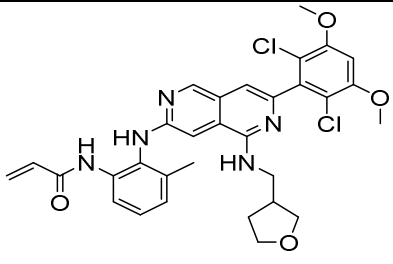
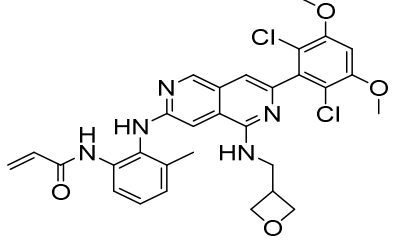
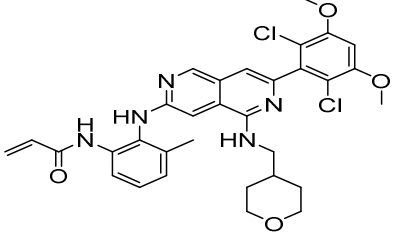
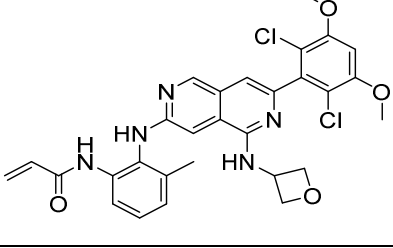
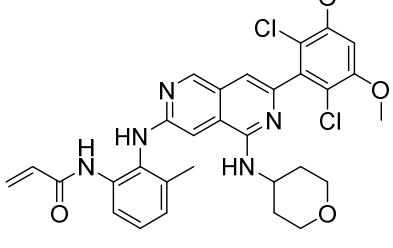
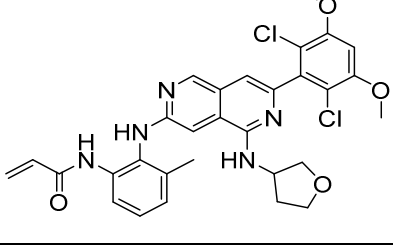
9		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	539
10		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	540
11		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(2-metoxietil)-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	584
13		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	509
14		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	510
15		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida	608
16		N-(2-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metilfenil)acrilamida	589

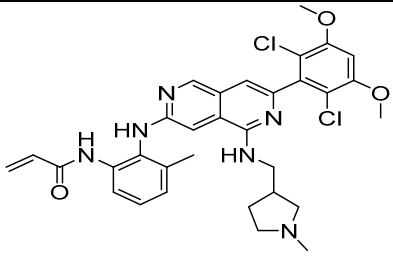
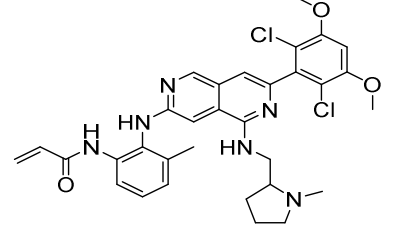
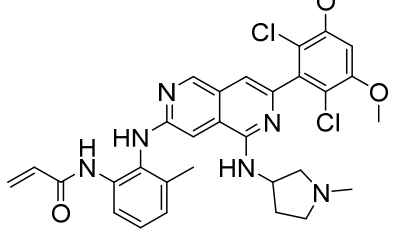
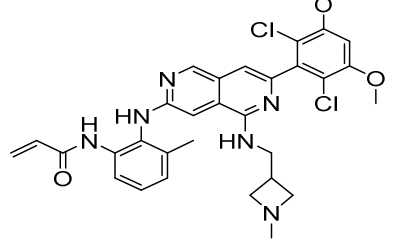
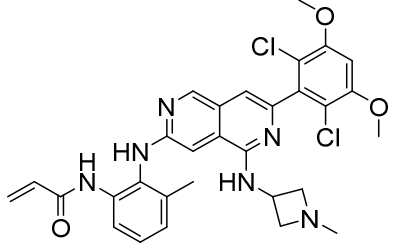
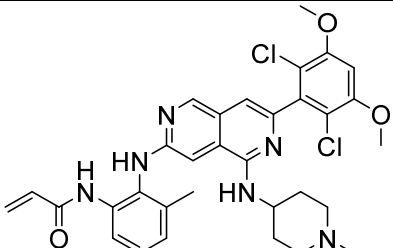
17		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metilfenil)acrilamida	621
18		N-(2-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida	575
19		N-(2-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida	575
20		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida	607
21		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)acrilamida	582
22		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-morfolinofenil)acrilamida	580

23		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acrilamida	607
24		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-5-(1-etilpiperidin-4-il)fenil)acrilamida	606
25		N-(2-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	578
26		N-(2-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	584
27		N-(2-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	552
28		N-(2-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	546

29		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-hidroxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	568
30		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(isopropiltio)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	626
31		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(etilsulfonil)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	644
32		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	595
33		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((3-(dimetilamino)propil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	609
34		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(metilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	538

35		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(etilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	552
36		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	606
37		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(dimetilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	552
38		N-(2-((5-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	592
39		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	645
40		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	608

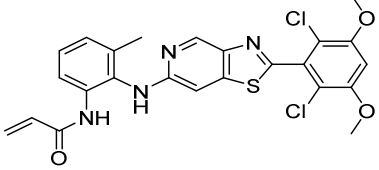
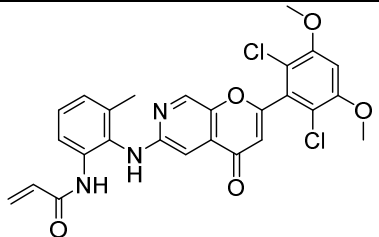
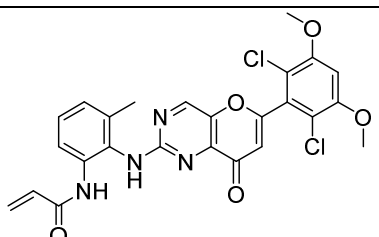
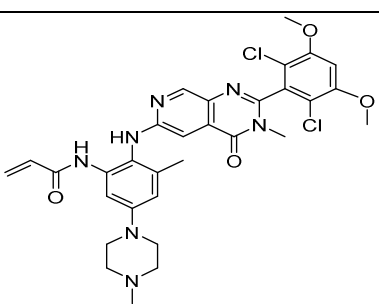
41		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	608
42		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((oxetan-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	594
43		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	622
44		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((oxetan-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	580
45		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	608
46		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	594

47		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilpirrolidin-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	621
48		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	621
49		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	607
50		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilazetidin-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	607
51		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((1-metilazetidin-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	593
52		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	621

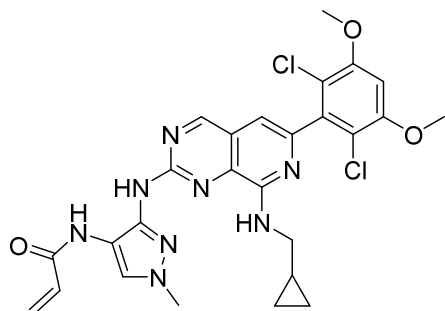
53		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	635
54		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	614
55		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((3,3-difluorociclopentil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	628
56		N-(2-((5-((ciclopentilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	606
57		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(fenetilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	628
58		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	618

59		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	648
60		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-metoxietyl)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	662
61		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-etoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	553
62		N-(2-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-isopropoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	567
63		N-(2-((5-(ciclopropilmetoxi)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	579
64		N-(3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida	500

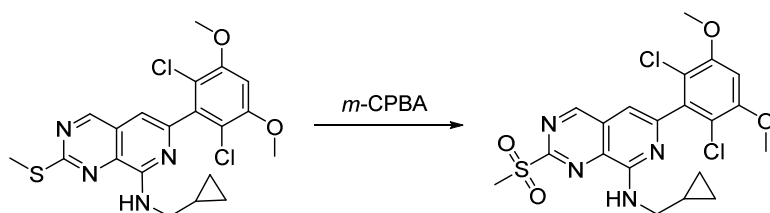
65		N-(3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	544
66		N-(3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida	530
67		N-(3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida	499
68		N-(3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-metoxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida	572
69		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	515
70		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	515
71		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	516

72		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)thiazolo[4,5-c]piridin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	515
73		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	526
74		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	527
75		N-(2-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-3-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida	638

Ejemplo 76: preparación de N-(3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida



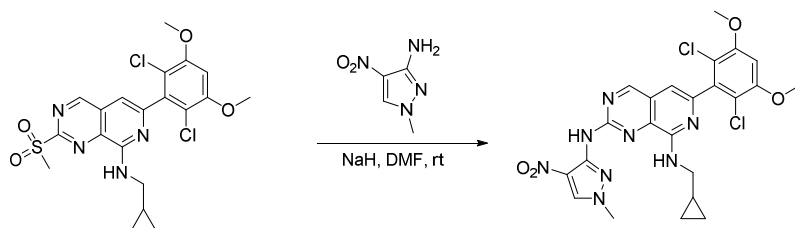
5 Paso 1: preparación de N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina



Se disolvió N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (210 mg; 0,465 mmol) en diclorometano (6 ml); luego, se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (200 mg; 1,163 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completada la reacción, se añadió una solución saturada de sulfito de sodio (5 ml); la mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y, luego, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EA = 2/1) para obtener el compuesto N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (186 mg; rendimiento: 82,7 %).

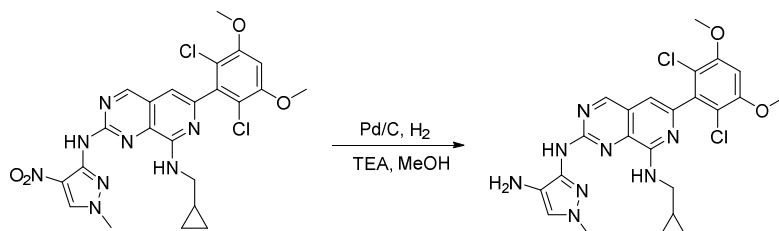
MS m/z (ESI): 483,4 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N²-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



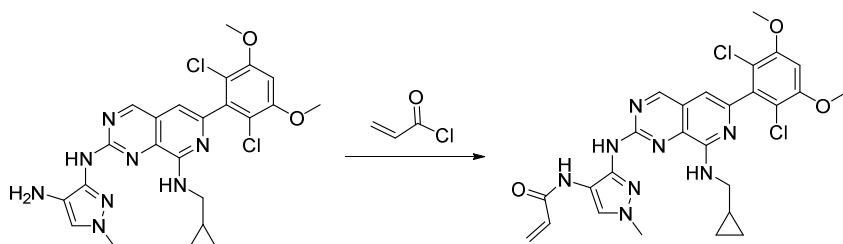
Se disolvió N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (90 mg; 0,186 mmol) en DMF seco (5 ml) y se añadió NaH (15 mg; 0,372 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se añadió 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-amina (32 mg; 0,223 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para obtener el compuesto N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N²-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (100 mg; rendimiento: 98 %). MS m/z (ESI): 545 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de N²-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



Se disolvió N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N²-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (40 mg; 0,074 mmol) en metanol (10 ml) y, luego, se añadieron sucesivamente trietilamina (3 gotas) y Pd/C (20 mg; 10 % de contenido) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ durante 45 min. La reacción se completó y la mezcla se filtró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto N²-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (30 mg; rendimiento: 80 %). MS m/z (ESI): 515 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de N-(3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida



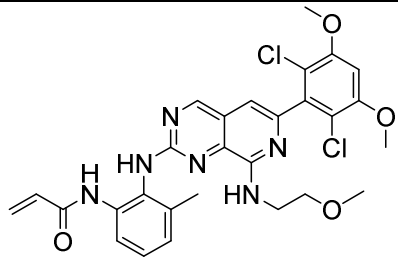
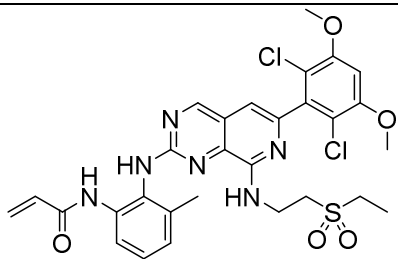
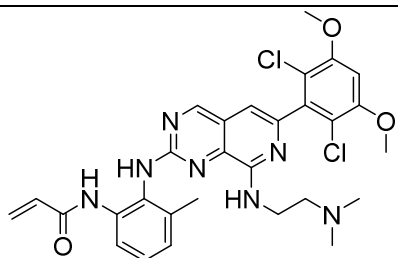
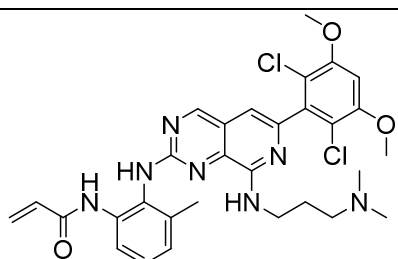
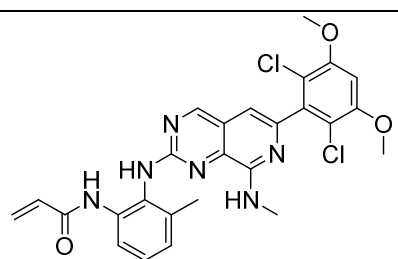
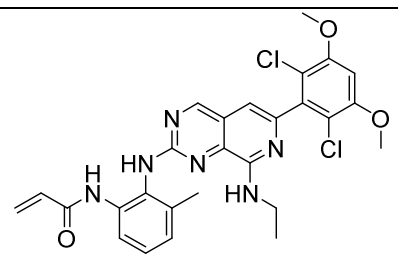
Se disolvió N²-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (30 mg; 0,058 mmol) en la mezcla de THF y H₂O (8 ml/2 ml); luego, se añadió NaHCO₃ (33 mg; 0,39 mmol) y cloruro de acetilo (7 mg; 0,078 mmol, disuelto en 1 ml de THF) gota a gota en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y la mezcla

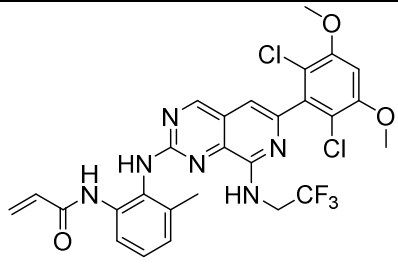
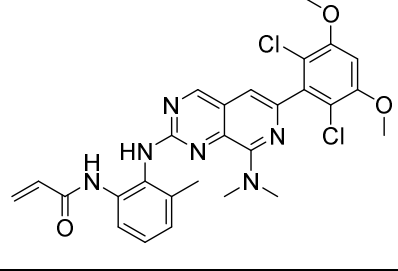
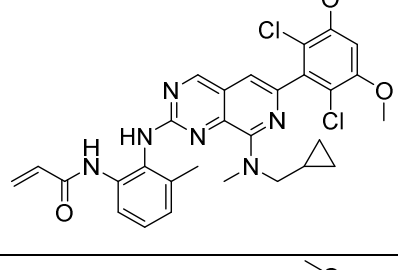
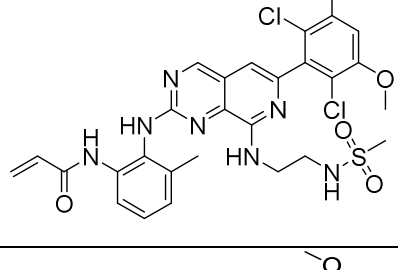
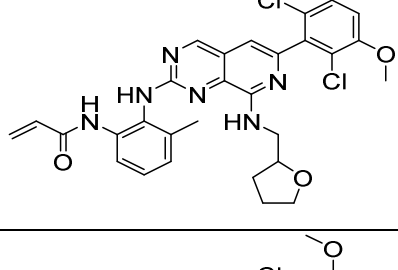
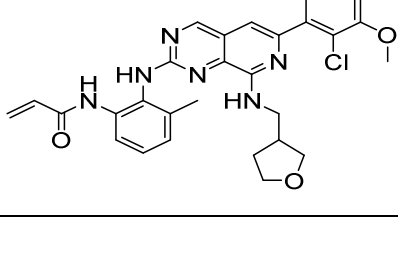
se extrajo con acetato de etilo y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 1/1) para obtener el compuesto N-(3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida (10 mg; rendimiento: 22 %). MS m/z (ESI): 569 [M+H]⁺.

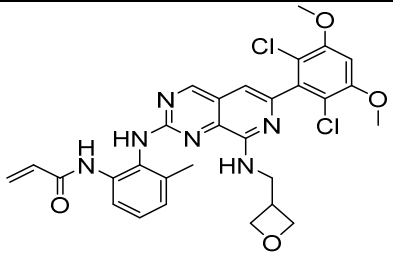
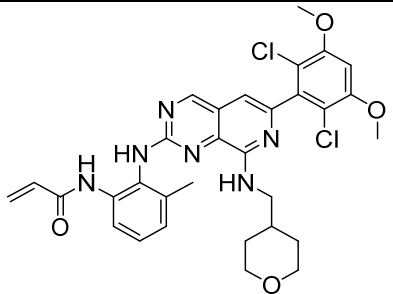
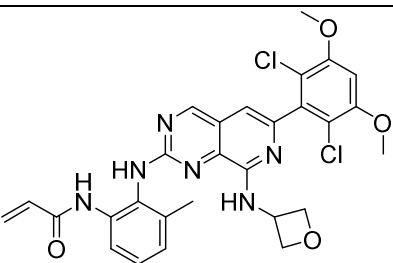
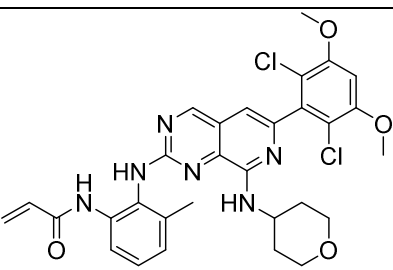
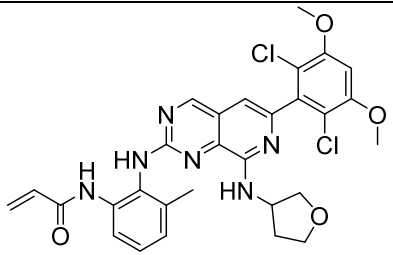
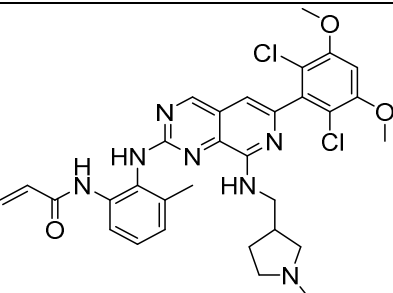
5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 6,33-6,24 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,55-0,41 (m, 2H), 0,42-0,29 (m, 2H).

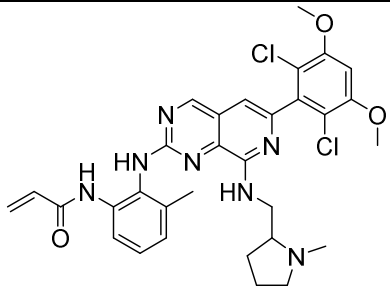
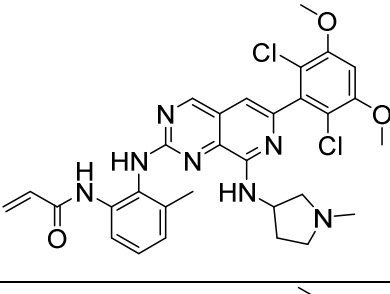
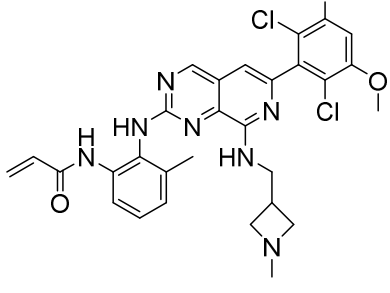
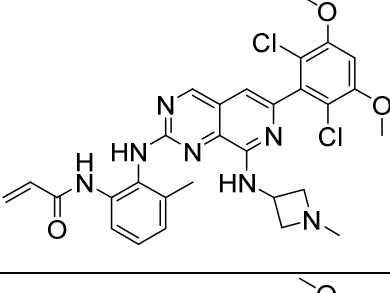
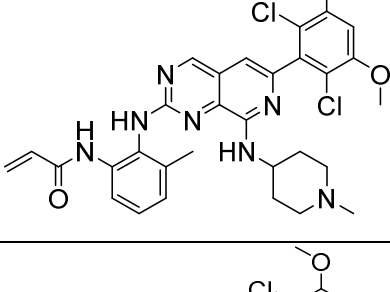
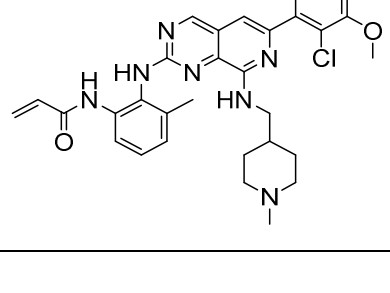
Los ejemplos 77-117 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 76.

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
77		N-(2-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	579
78		N-(2-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi-d ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	585
79		N-(2-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi-d ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	553
80		N-(2-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	547
81		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-hidroxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	569

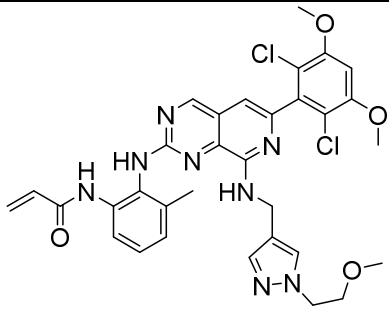
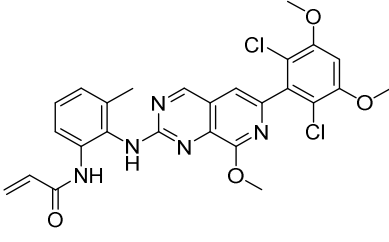
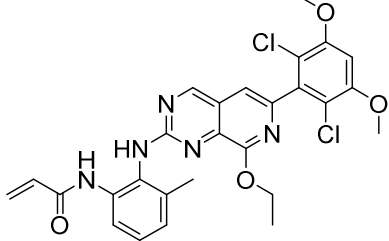
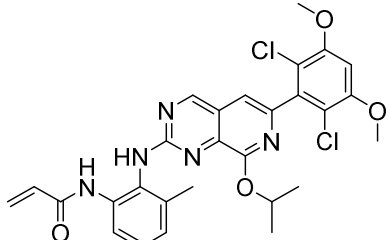
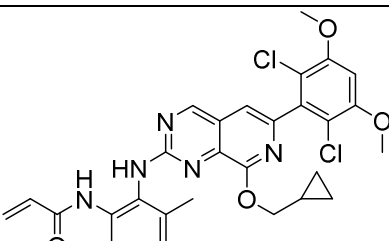
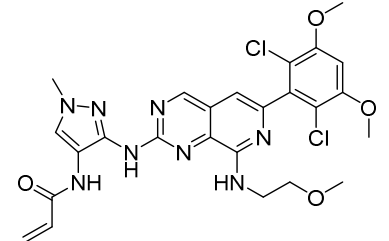
82		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	583
83		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(etilsulfonil)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	645
84		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	596
85		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3-(dimetilamino)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	610
86		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	539
87		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(etilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	553

88		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(etilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	607
89		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	553
90		N-(2-((8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	593
91		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-((metilsulfonamido)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	646
92		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	609
93		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	609

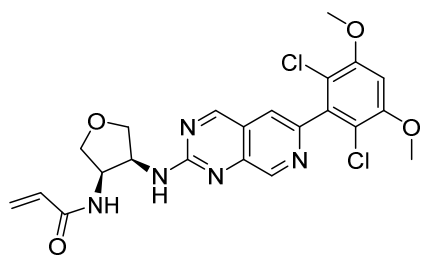
94		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	595
95		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	623
96		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	581
97		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	609
98		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	595
99		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	622

100		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	622
101		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	608
102		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilazetidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	608
103		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilazetidin-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	594
104		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	622
105		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	636

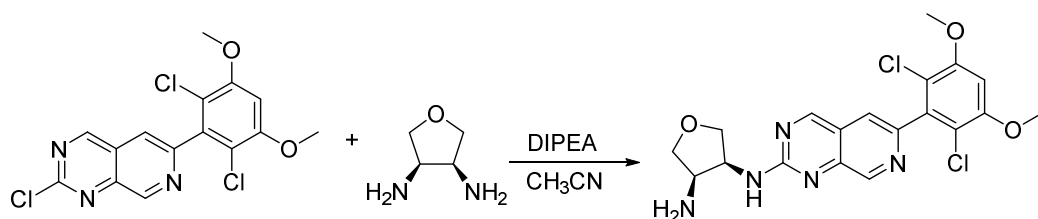
106		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-difluorociclobutil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	615
107		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	629
108		N-(2-((8-((ciclopentilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	607
109		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(fenetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	629
110		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	619
111		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	649

112		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	663
113		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	540
114		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	554
115		N-(2-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	568
116		N-(2-((8-(ciclopropilmetoxi)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-3-metilfenil)acrilamida	
117		N-(3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)acrilamida	573

Ejemplo 118: preparación de (+)-N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida

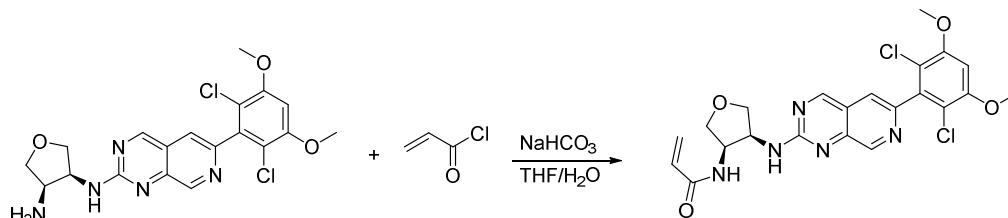


Paso 1: preparación de (±)-(3S,4R)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydrofuran-3,4-diamina



- 5 Se disolvió 2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (40,0 mg; 0,108 mmol) y dihidrocloruro de trans-tetrahydrofuran-3,4-diamina (28,3 mg; 0,162 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y, luego, se añadió N,N-diisopropiletilamina (70 mg; 0,543 mmol); la mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 h. Después de enfriarse, el líquido de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante PTLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto (3S,4R)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydrofuran-3,4-diamina (30 mg; rendimiento: 64 %). MS m/z (ESI): 436,1 [M+H]⁺.

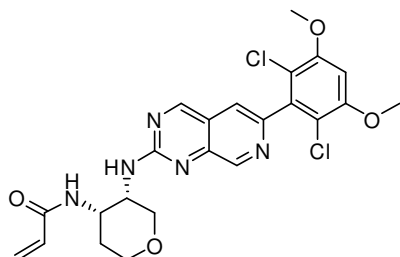
Paso 2: preparación de (±)-N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida

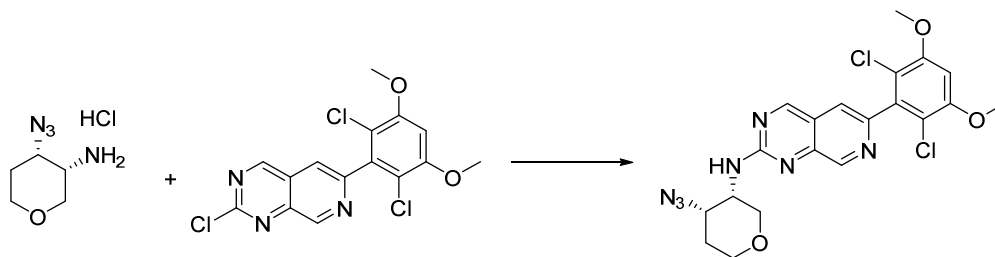


- 15 Se disolvió (±)-(3S,4R)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydrofuran-3,4-diamina (30,0 mg; 0,069 mmol) en la mezcla de THF y H₂O (1,2/0,3 ml), se añadió NaHCO₃ (23,0 mg; 0,276 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo; y, luego, se añadió cloruro de acrililo (6,8 mg; 0,076 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se separó mediante PTLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida (17,4 mg; rendimiento: 52 %).

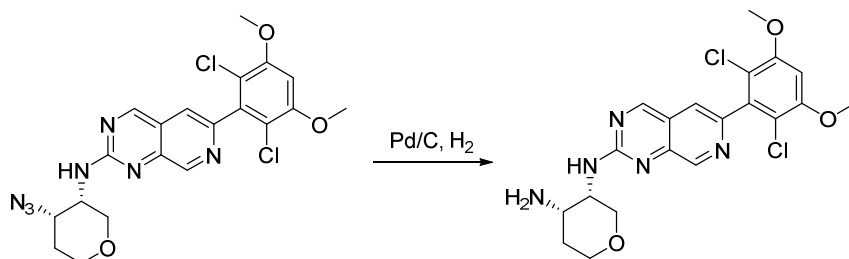
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 11,6; 4,9 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,90-3,79 (m, 2H). MS m/z (ESI): 490,1 [M+H]⁺.

- 25 **Ejemplo 119: preparación de N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida**

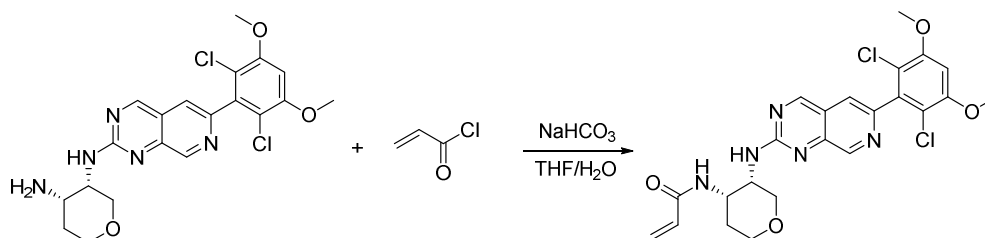


Paso 1: preparación de N-((3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

Se disolvió 2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (100 mg; 0,27 mmol) en NMP (3 ml) y se añadieron Na_2CO_3 (143 mg; 1,349 mmol) y clorhidrato de (3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-amina (72 mg; 0,405 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 2 h. La reacción se completó y la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se separaron mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 2:1) para obtener el compuesto N-((3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (38 mg; rendimiento: 29 %). MS m/z (ESI): 478,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: preparación de (3S,4S)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina

Se disolvió N-((3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (38 mg; 0,08 mmol) en MeOH (8 ml); luego, se añadió Pd/C (10 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se completó y la mezcla se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 10:1) para obtener el compuesto (3S,4S)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina (12 mg; rendimiento: 33 %). MS m/z (ESI): 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

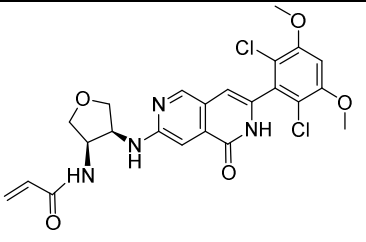
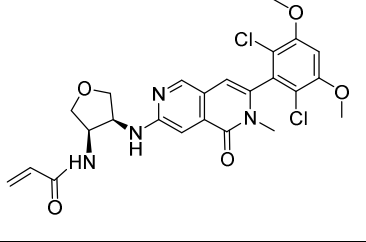
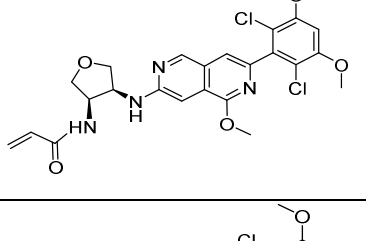
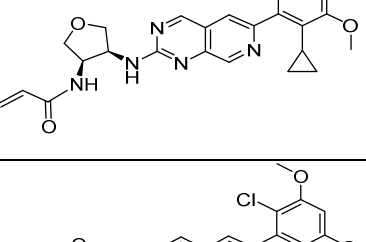
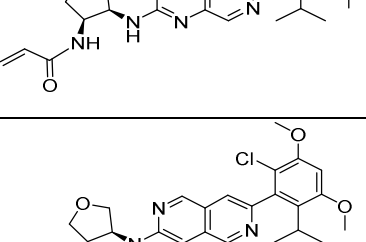
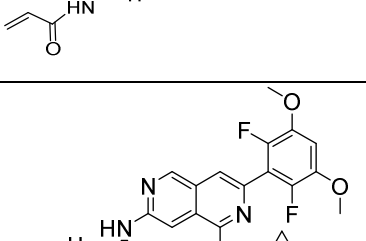
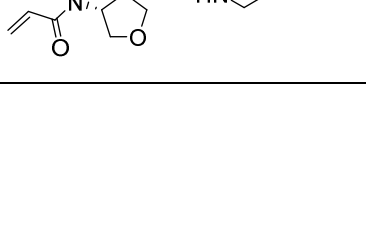
Paso 3: preparación de N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida

Se disolvió (3S,4S)-N³-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina (12 mg; 0,027 mmol) en la mezcla de THF y H_2O (4 ml/1 ml); luego, se añadió NaHCO_3 (12 mg; 0,141 mmol); la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió una solución de cloruro de acrililo (3 mg; 0,027 mmol) en THF (2 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a baja temperatura durante 10 min. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se separaron mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/éter de petróleo 10:1) para obtener el compuesto N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida (6,3 mg; rendimiento: 47 %).

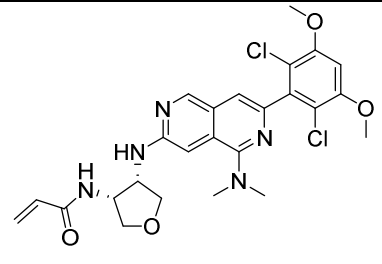
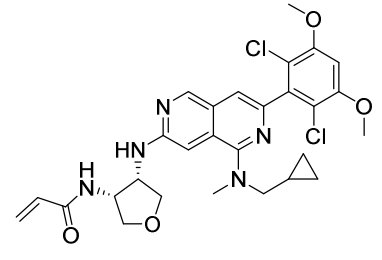
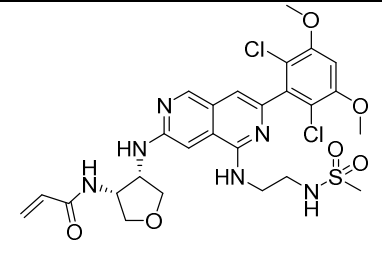
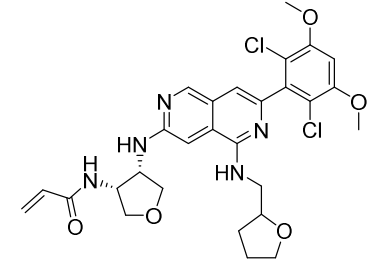
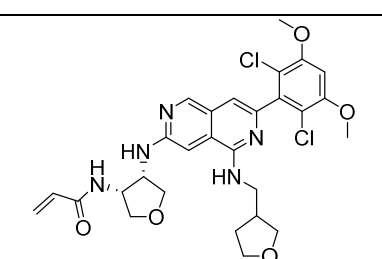
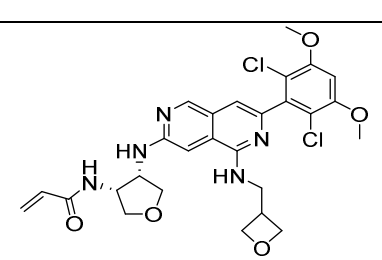
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,78 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,4; 10,9 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H). MS m/z (ESI): 505,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

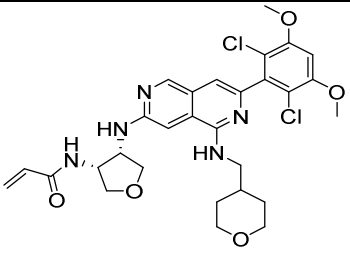
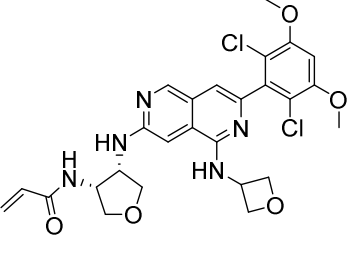
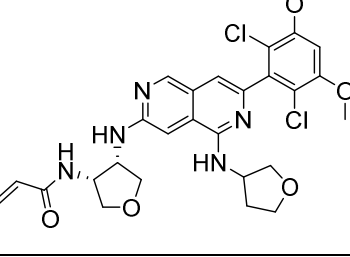
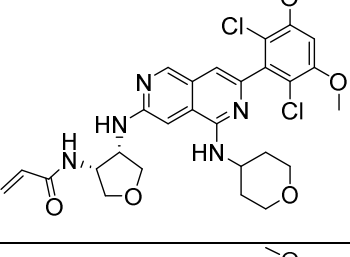
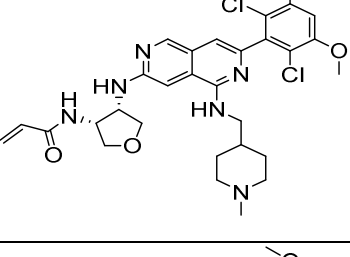
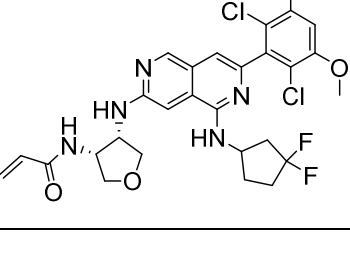
Los ejemplos 120-420 y 752 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 118 o 119.

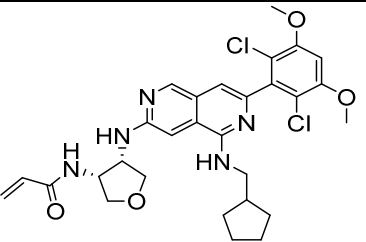
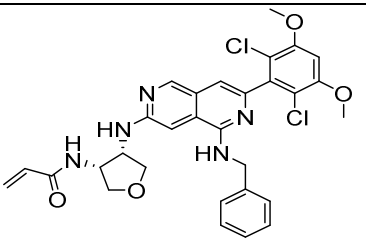
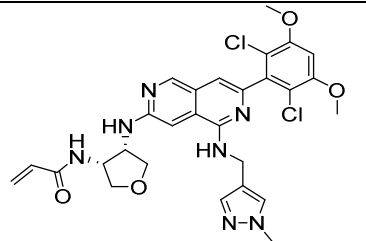
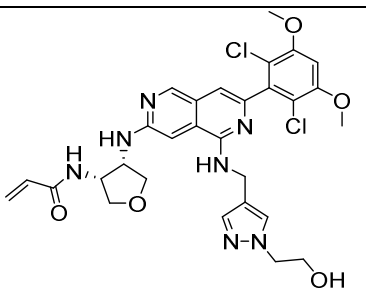
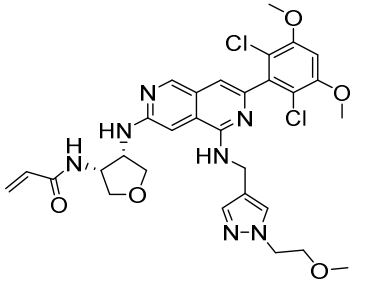
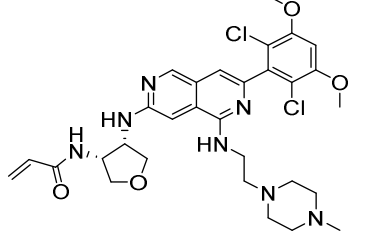
Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: <i>m/z</i> [M+1] ⁺
120		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il) acrilamida	458
121		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	456
122		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxi-6-metilfenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	470
123		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	474
124		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	489
125		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-metoxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	562
126		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	558

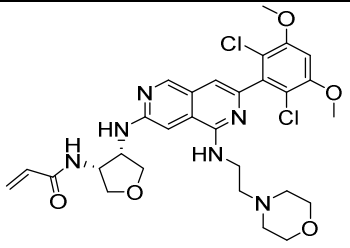
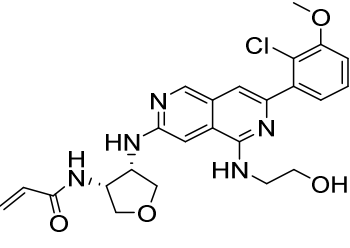
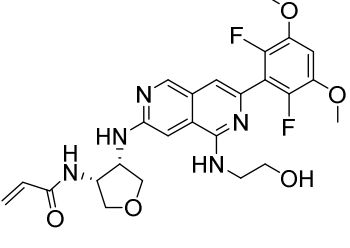
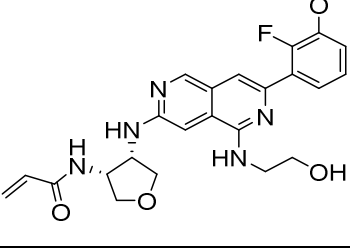
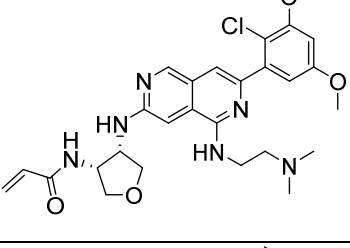
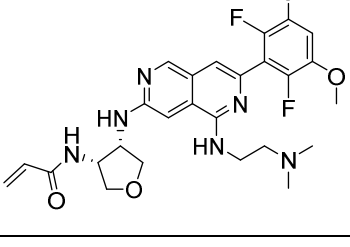
127		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	505
128		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	519
129		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	519
130		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-6-ciclopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	496
131		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	498
132		N-((3R,4S)-4-((7-(2-cloro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	497
133		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	526

134		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	564
135		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	532
136		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-hidroxi-etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	548
137		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(etil-sulfonil)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	624
138		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(dimetil-amino)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
139		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(etil-amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	532
140		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2,2,2-trifluoro-etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	586

141		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(dimetilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	532
142		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	572
143		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	625
144		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
145		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofurano-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
146		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((oxetan-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574

147		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
148		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	560
149		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
150		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
151		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615
152		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((3,3-difluorociclopentil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	608

153		N-((3R,4S)-4-((5-((ciclopentilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	586
154		N-((3R,4S)-4-((5-(bencilamino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	594
155		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	598
156		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	628
157		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	642
158		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	630

159		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-morfolinoetil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	617
160		N-((3R,4S)-4-((7-(2-cloro-3-metoxifenil)-5-((2-hidroxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	484
161		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-hidroxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	516
162		N-((3R,4S)-4-((7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((2-hidroxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	468
163		N-((3R,4S)-4-((7-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	541
164		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	543

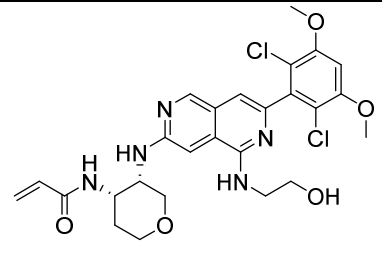
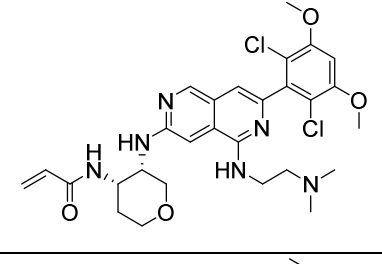
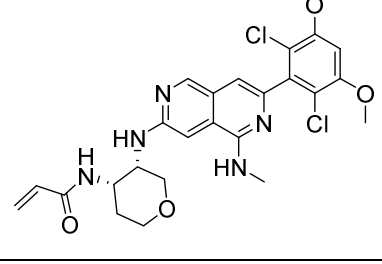
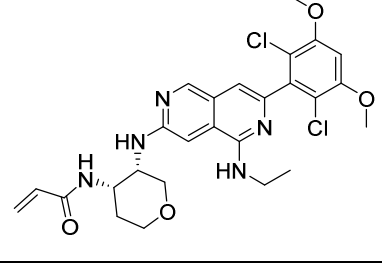
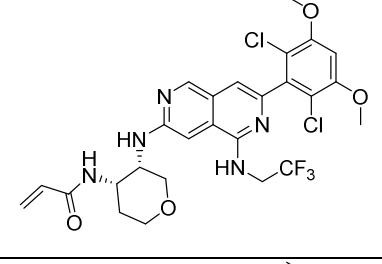
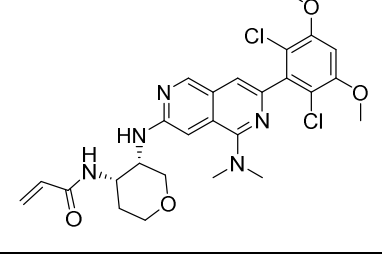
165		N-((3R,4S)-4-((5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	495
167		N-((3R,4S)-4-((7-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	538
168		N-((3R,4S)-4-((7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	508
169		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-etoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	533
170		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-isopropoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	547
171		N-((3R,4S)-4-((5-(ciclopropilmetoxi)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	559
172		N-((3S,4S)-3-((6-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	488

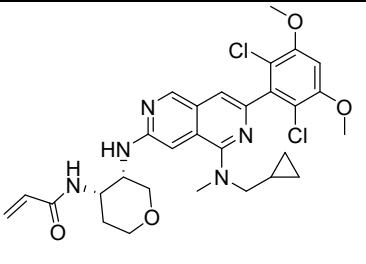
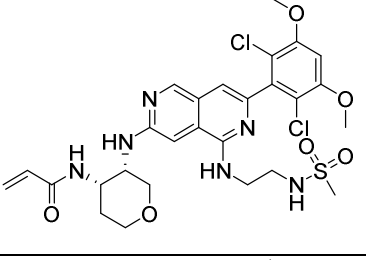
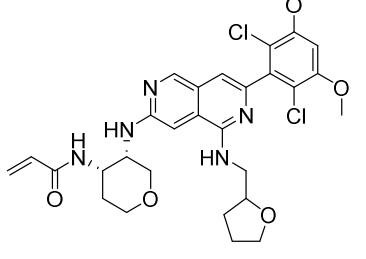
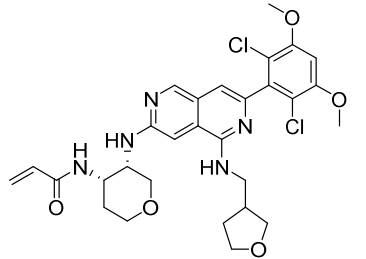
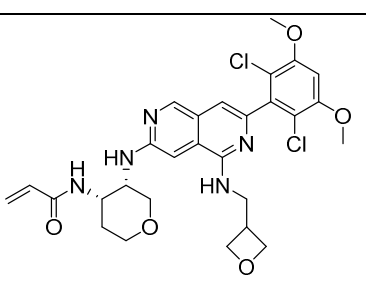
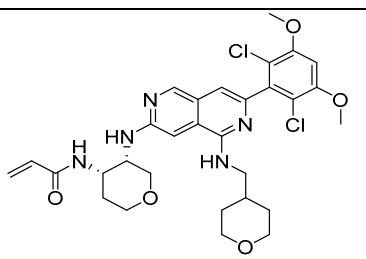
173		N-((3S,4S)-3-((6-(6-cloro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	498
174		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	520
175		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	534
176		N-((3S,4S)-3-((7-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	574
177		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	503
178		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-metoxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	576
179		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	572

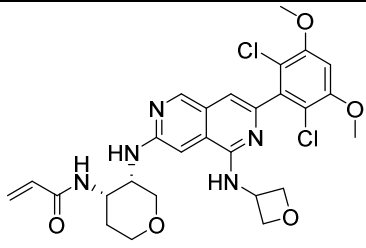
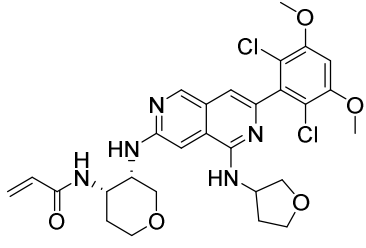
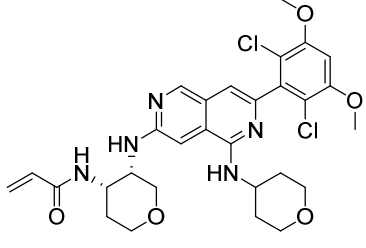
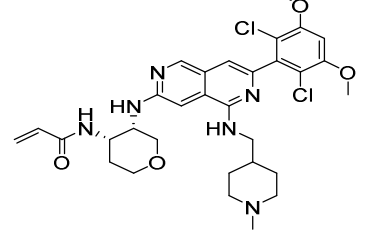
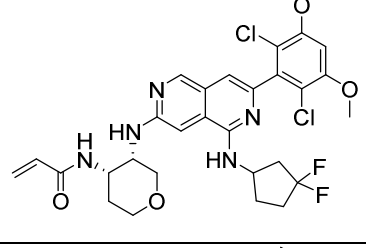
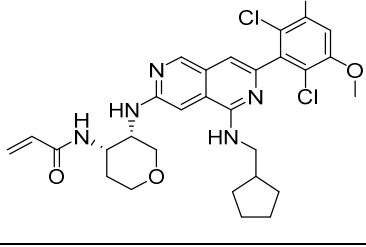
180		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-pirano-4-il)acrilamida	533
181		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	519
182		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	533
183		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-pirano-4-il)acrilamida	509
184		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-5-il)amino)tetrahidro-2H-pirano-4-il)acrilamida	510
185		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tiangolo[4,5-c]piridin-6-il)amino)tetrahidro-2H-pirano-4-il)acrilamida	509
186		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	520

187		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	521
188		N-((3S,4S)-3-((6-(2-cloro-6-ciclopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	510
189		N-((3S,4S)-3-((6-(2-fluoro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	496
190		N-((3S,4S)-3-((6-(2-ciclopropil-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	493
191		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	472
192		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	471
193		N-((3S,4S)-3-((7-(2-cloro-6-ciclopropil-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	509

194		N-((3S,4S)-3-((7-(2-ciclopropil-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	493
195		N-((3S,4S)-3-((7-(2-fluoro-6-isopropil-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	495
196		N-((3S,4S)-3-((7-(6-cloro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	496
197		N-((3S,4S)-3-((7-(6-fluoro-7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	481
198		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	540
199		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	578
200		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	546

201		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-hidroxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	562
202		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
203		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(metilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	532
204		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(etilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	546
205		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	600
206		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(dimetilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	546

207		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	586
208		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	639
209		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
210		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
211		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((oxetan-3-ilmetil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	588
212		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616

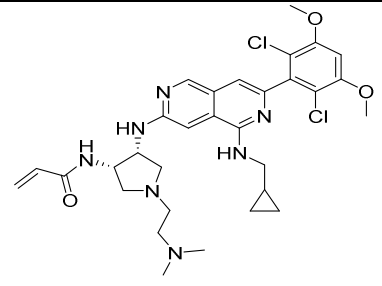
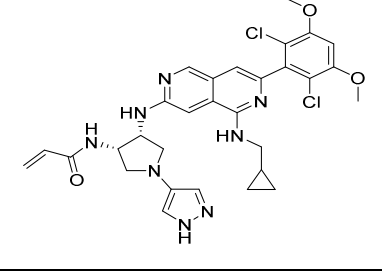
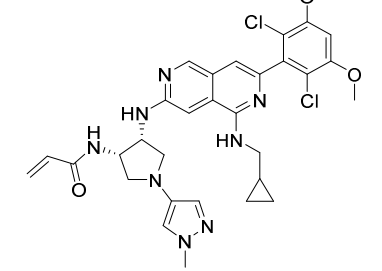
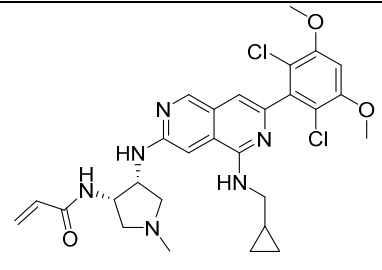
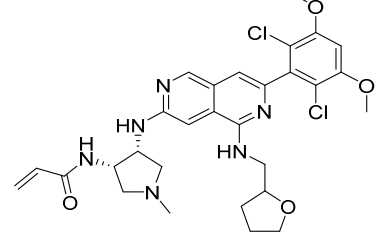
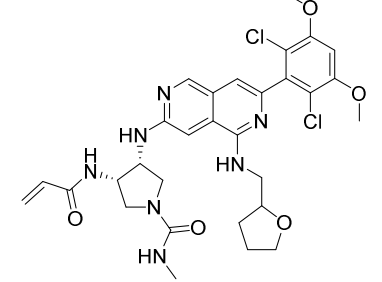
213		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	574
214		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	588
215		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
216		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	629
217		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((3,3-difluorociclopentil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	622
218		N-((3S,4S)-3-((5-((ciclopentilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	600

219		N-((3S,4S)-3-((5-(benzylamino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	608
220		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	612
221		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	642
222		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	656
223		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	644
224		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-morfolinoetil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	631

225		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-etoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	547
226		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-isopropoxi-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	561
227		N-((3S,4S)-3-((5-(ciclopropilmetoxi)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	573
228		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	489
229		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	488
230		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	455
231		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	505

232		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	504
233		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	518
234		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	506
235		N-((3S,4R)-4-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	505
236		N-((3S,4R)-4-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	472
237		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	502
238		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	530

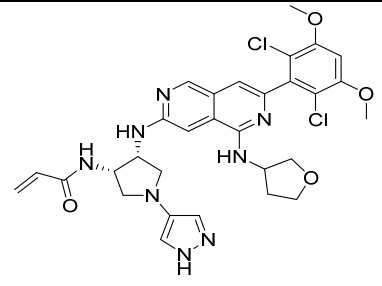
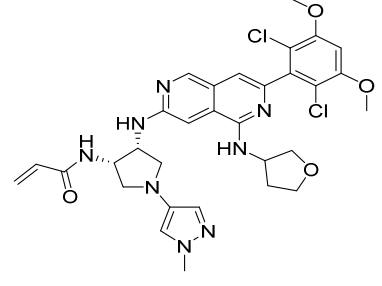
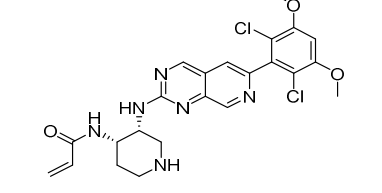
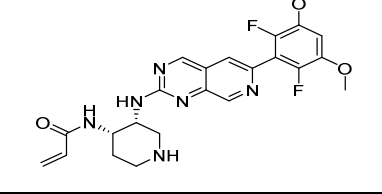
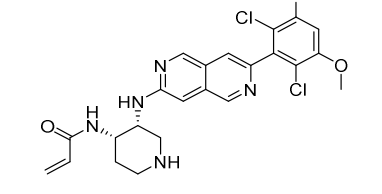
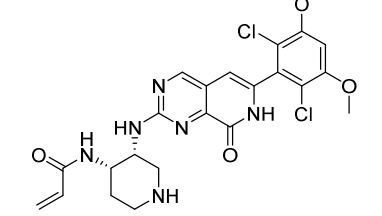
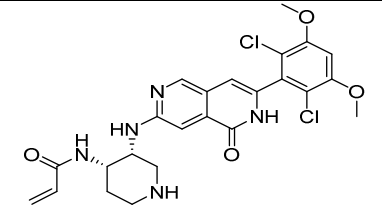
239		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(metilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	559
240		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	559
241		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	545
242		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	614
243		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	599
244		N-((3S,4R)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	613

245		N-((3S,4R)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	628
246		N-((3S,4R)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	623
247		N-((3S,4R)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	637
248		N-((3S,4R)-4-((5-((ciclopropilmetil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	571
249		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	601
250		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	644

251		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	629
252		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	643
253		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	658
254		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	653
255		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	667

256		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	573
257		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	616
258		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	601
259		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	615
260		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	630
261		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	625

262		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(oxetan-3-ilamino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	639
263		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	587
264		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	630
265		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	615
266		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	629
267		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	644

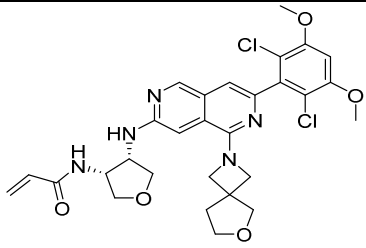
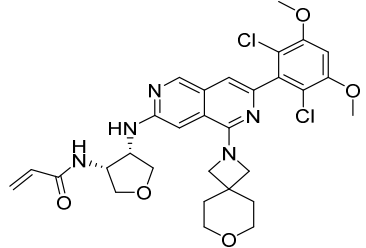
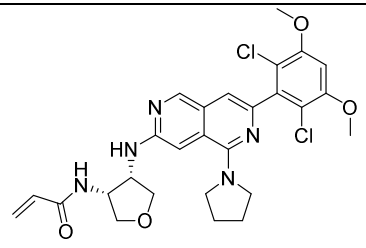
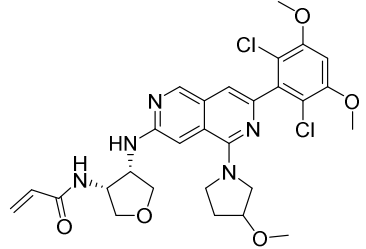
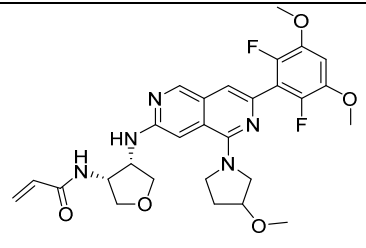
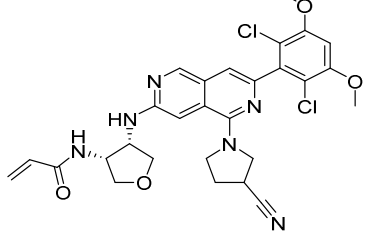
268		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	639
269		N-((3S,4R)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	653
270		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	503
271		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	470
272		N-((3R,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	502
273		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	519
274		N-((3R,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	518

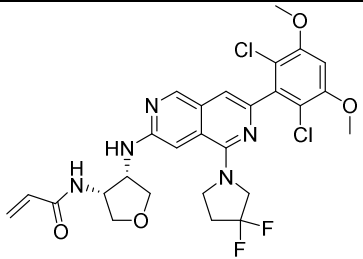
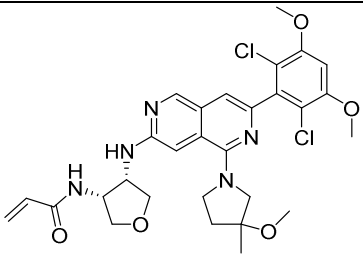
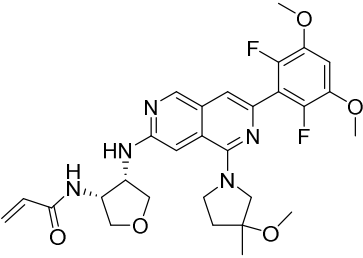
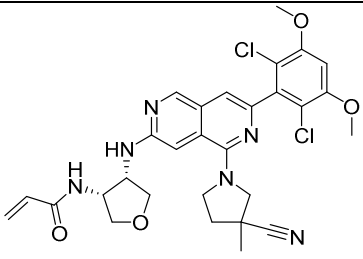
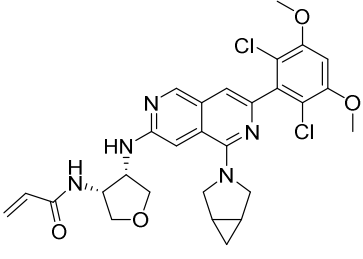
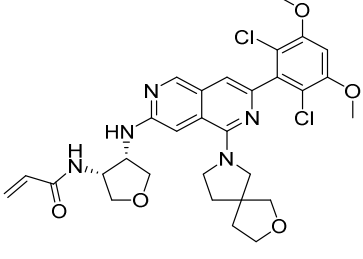
275		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	533
276		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	520
277		N-((3R,4S)-3-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	519
278		N-((3R,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piperidin-4-il)acrilamida	487
279		N-((3R,4S)-4-(((5-((S)-1-ciclopropiletil)amino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	572
280		N-((3R,4S)-4-(((5-((S)-1-ciclopropiletil)amino)-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	540
281		N-((3R,4S)-4-(((5-(ciclopropilamino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	544

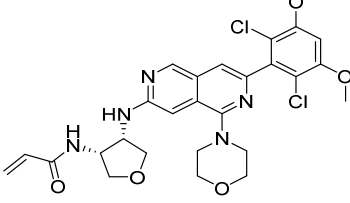
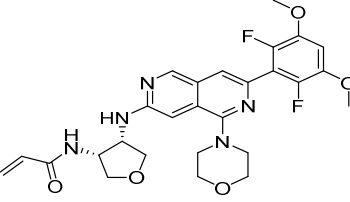
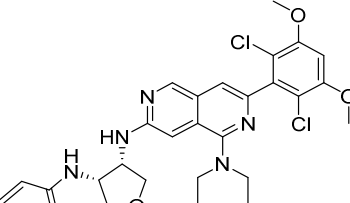
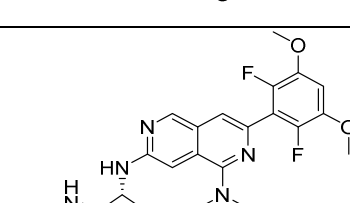
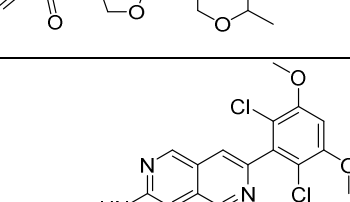
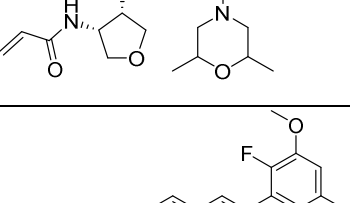
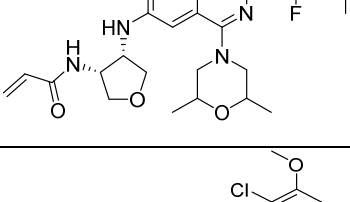
282		N-((3R,4S)-4-((5-(ciclopropilamino)-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	512
283		N-((3R,4S)-4-((5-(azetidin-1-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	544
284		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	574
285		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	542
286		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	587
287		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	612

288		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	572
289		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	580
290		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
291		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
292		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoksi-3-metilazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	556
293		N-((3R,4S)-4-((5-(3-ciano-3-metilazetidin-1-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	583

294		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	586
295		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	554
296		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	586
297		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	554
298		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
299		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	598

300		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	600
301		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	614
302		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(pirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	558
303		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
304		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	556
305		N-((3R,4S)-4-((5-(3-cianopirrolidin-1-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	583

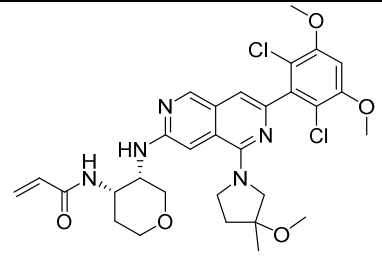
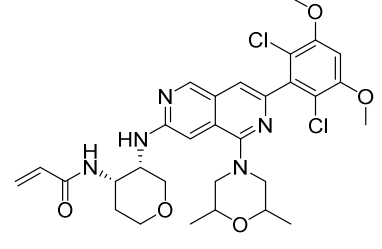
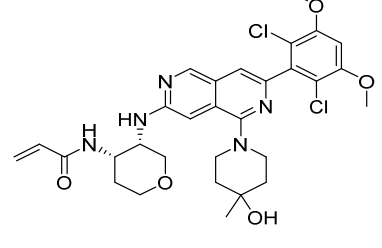
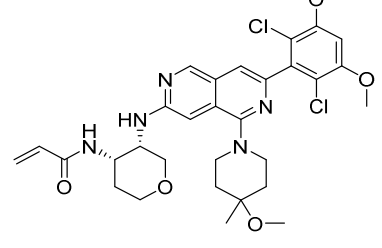
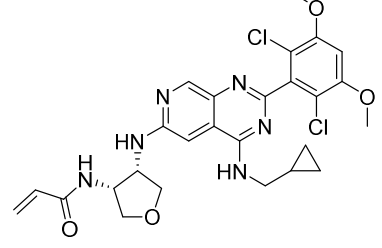
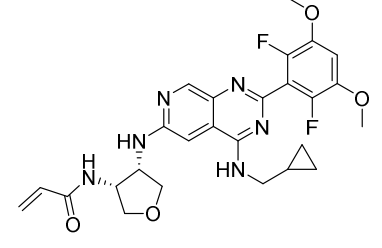
306		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	594
307		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
308		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
309		N-((3R,4S)-4-((5-(3-ciano-3-metilpirrolidin-1-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	597
310		N-((3R,4S)-4-((5-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
311		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	614

312		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-morfolino-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
313		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-morfolino-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	542
314		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-metilmorfolino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
315		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-metilmorfolino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	556
316		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2,6-dimetilmorfolino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
317		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2,6-dimetilmorfolino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
318		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-idroxi piperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588

319		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
320		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
321		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxipiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
322		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-idroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
323		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	616
324		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584

325		N-((3R,4S)-4-((5-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	611
326		N-(7-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahydrofuran-3-il)amino)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)ciclopropanocarboxamida	572
327		N-(7-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahydrofuran-3-il)amino)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-1-il)tetrahydrofuran-2-carboxamida	602
328		N-((3R,4S)-4-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(metilsulfonamido)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	582
329		N-((3S,4S)-3-((5-(ciclopropilamino)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	558
330		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxiazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	588

331		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	594
332		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
333		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	600
334		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	614
335		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	628
336		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602

337		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
338		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2,6-dimetilmorfolino)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
339		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
340		N-((3S,4S)-3-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-2,6-naftiridin-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	630
341		N-((3R,4S)-4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	559
342		N-((3R,4S)-4-((4-((ciclopropilmetil)amino)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	527

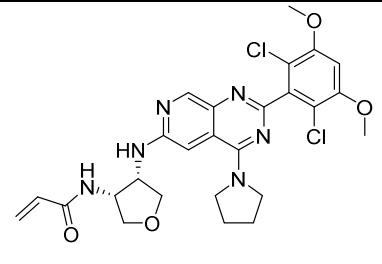
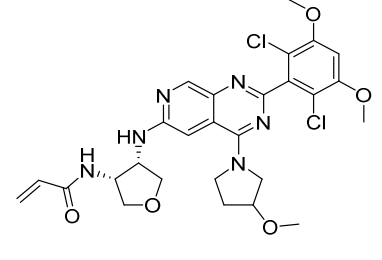
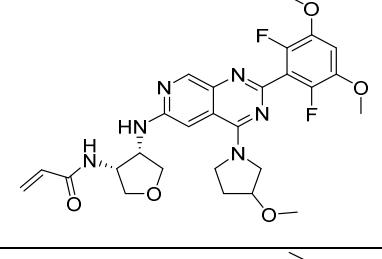
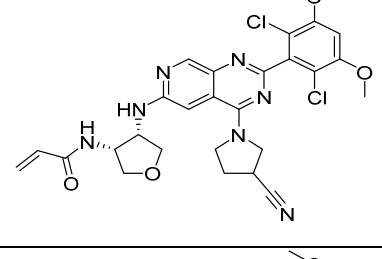
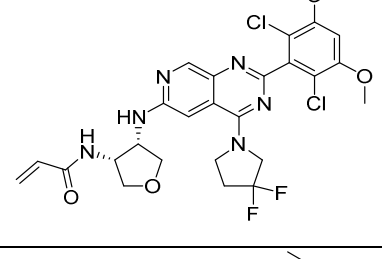
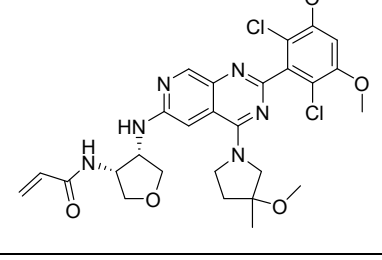
343		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	563
344		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
345		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
346		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
347		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	609
348		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575

349		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	599
350		N-((3R,4S)-4-((4-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	573
351		N-((3R,4S)-4-((4-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	541
352		N-((3R,4S)-4-((4-(ciclopropilamino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	545
353		N-((3R,4S)-4-((4-(ciclopropilamino)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	513
354		N-((3R,4S)-4-((4-(azetidin-1-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	545

355		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
356		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	543
357		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
358		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	613
359		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-dimetilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	573
360		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	581

361		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
362		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
363		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
364		N-((3R,4S)-4-((4-(3-ciano-3-metilazetidin-1-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
365		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
366		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	555

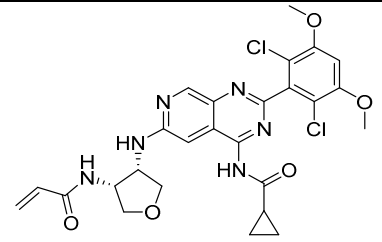
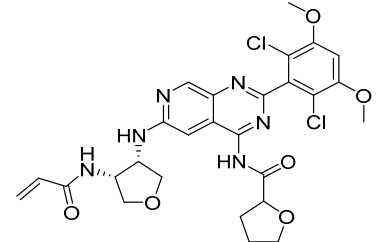
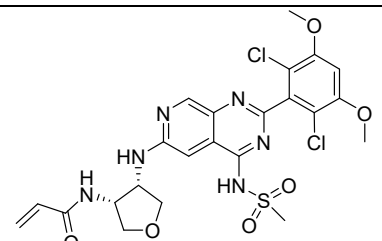
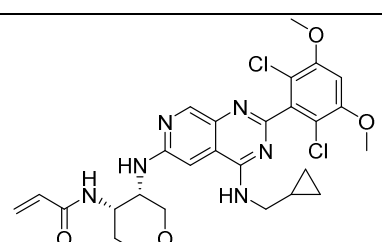
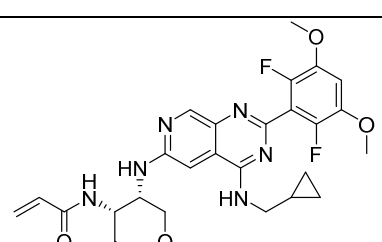
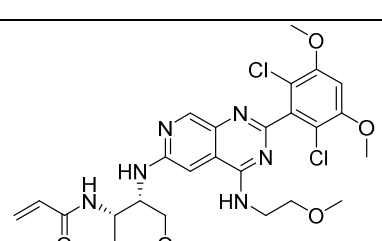
367		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
368		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	555
369		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	585
370		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	599
371		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	601
372		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615

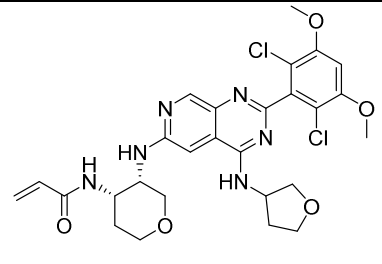
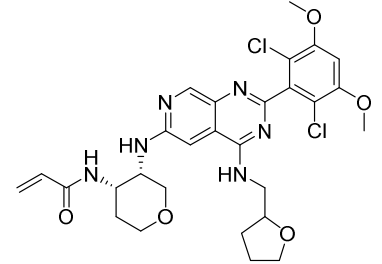
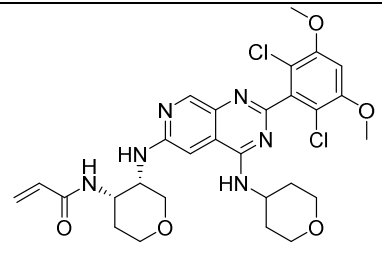
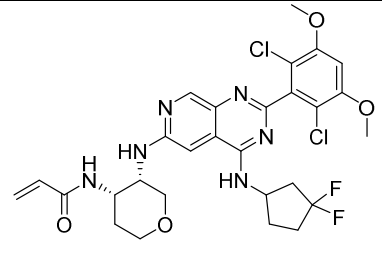
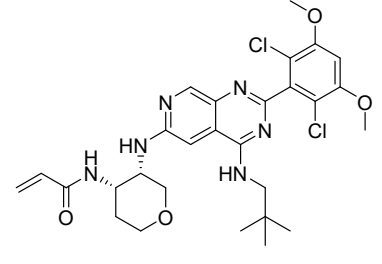
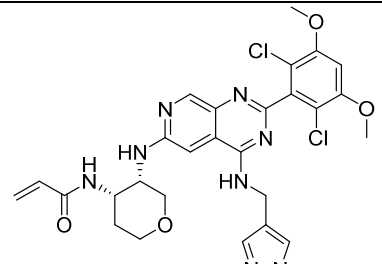
373		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	559
374		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
375		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
376		N-((3R,4S)-4-((4-(3-cianopirrolidin-1-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
377		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	595
378		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603

379		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
380		N-((3R,4S)-4-((4-(3-ciano-3-metilpirrolidin-1-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	598
381		N-((3R,4S)-4-((4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
382		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615
383		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
384		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	543

385		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
386		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
387		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
388		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
389		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
390		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603

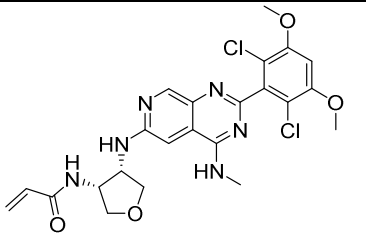
391		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	571
392		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	603
393		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-idroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	603
394		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	617
395		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoksi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	585
396		N-((3R,4S)-4-((4-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	612

397		N-(6-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahidrofuran-3-il)amino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)ciclopropanocarboxamida	573
398		N-(6-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahidrofuran-3-il)amino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)tetrahidrofurano-2-carboxamida	603
399		N-(((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonamido)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	583
400		N-((3S,4S)-3-((4-((ciclopropilmetil)amino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	573
401		N-((3S,4S)-3-((4-((ciclopropilmetil)amino)-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	541
402		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	577

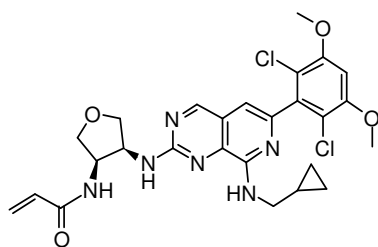
403		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
404		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
405		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
406		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	623
407		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
408		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	613

409		N-((3S,4S)-3-((4-(ciclopropilamino)-2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	559
410		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
411		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	595
412		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
413		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	601
414		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	615

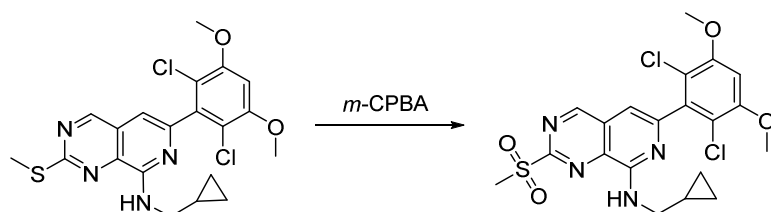
415		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	629
416		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
417		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
418		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
419		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
420		N-((3S,4S)-3-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	631

752		N-((3R,4S)-4-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	519
-----	---	--	-----

Ejemplo 421: preparación de N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida

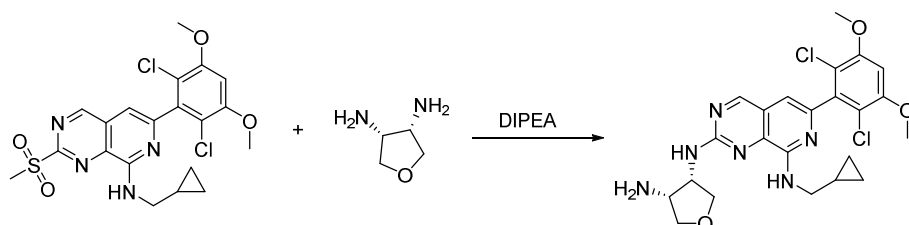


5 Paso 1: preparación de N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina



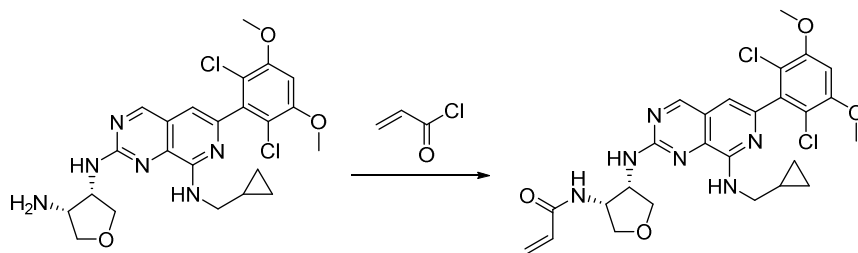
Se disolvió N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (210 mg; 0,465 mmol) en diclorometano (6 ml); luego, se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (200 mg; 1,163 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completada la reacción, se añadió una solución saturada de sulfito de sodio y, luego, la mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con diclorometano; la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y, luego, con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EA = 2/1) para obtener el compuesto N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (186 mg; rendimiento: 82,7 %). MS m/z (ESI): 483,4 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de (±)-N²-((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



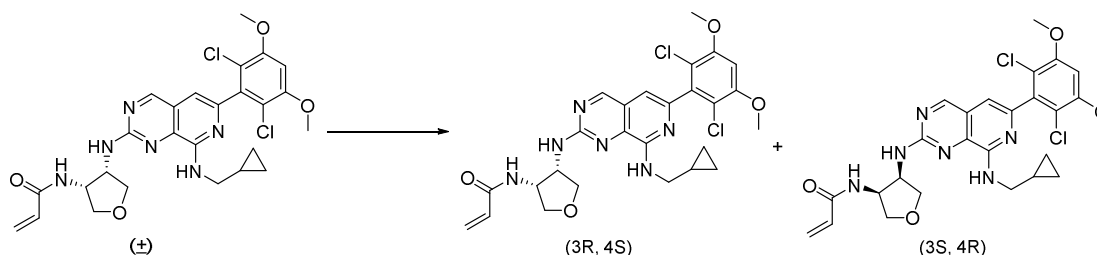
Se disolvieron N-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-amina (190 mg; 0,393 mmol) y dihidrocloruro de (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diamina (206 mg; 1,179 mmol) en acetonitrilo (6 ml); luego, se añadió N,N-diisopropiletilamina (507 mg; 3,93 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 20 h. La reacción se completó y la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante TLC (agente para revelado: CH₂Cl₂/MeOH 10/1) para obtener el compuesto (±)-N²-((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (120 mg; rendimiento: 60 %). MS m/z (ESI): 505,4 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de (±)-N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida

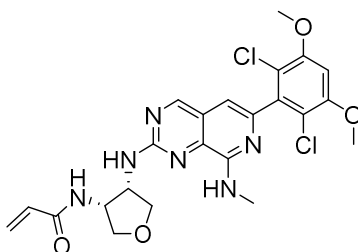
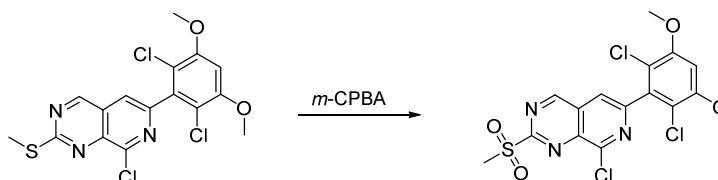
d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida

A 0 °C, se añadió cloruro de acrililo (22,6 mg; 0,249 mmol) a la solución de ($\pm$)-N²-((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)-N⁸-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (120 mg; 0,237 mmol) y bicarbonato de sodio (79,6 mg; 0,948 mmol) en la mezcla de tetrahidrofurano (6,4 ml) y agua (1,6 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante TLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) para obtener el compuesto ($\pm$)-N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida (93 mg; rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,38 (brs, 1H), 6,21 (dd, J = 17,0; 1,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,1; 1,5 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,90 (dd, J = 9,7; 3,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 9,2; 5,2 Hz, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 0,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,36-0,26 (m, 2H). MS m/z (ESI): 559,5 [M+H]⁺.

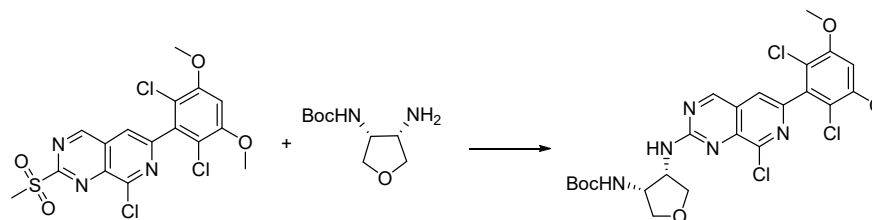
Paso 4: preparación de N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida

Se separó ($\pm$)-N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida (93 mg; 0,166 mmol) mediante HPLC quiral para obtener N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida (43,5 mg; valor de ee >98 %; rendimiento: 46,8 %) y N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida (39 mg; valor de ee >98 %; rendimiento: 41,9 %).

Ejemplo 433: preparación de N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida**Paso 1: preparación de 8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina**

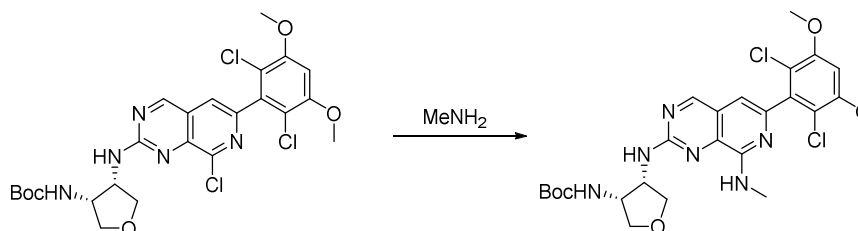
El compuesto se preparó de acuerdo con el método de síntesis del paso 1 del ejemplo 421.

Paso 2: preparación de ((3R,4S)-4-((8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo



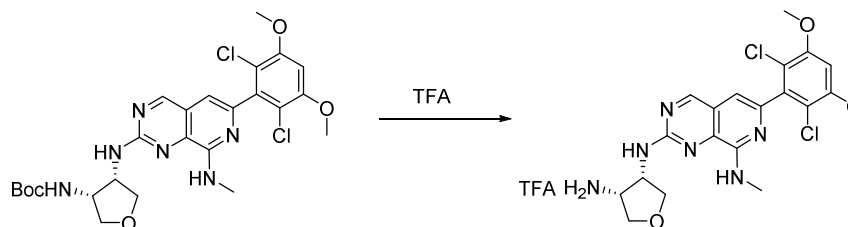
- 5 Se disolvieron 8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (409 mg; 0,912 mmol) y ((3R,4S)-4-aminotetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (553 mg; 2,736 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y, luego, se añadió ácido trifluoroacético (31 mg; 0,274 mmol). El líquido de reacción se agitó a 95 °C durante 4 h. Tras enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 0-4 %) para obtener el compuesto ((3R,4S)-4-((8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (414 mg; rendimiento: 79,6 %). MS m/z (ESI): 570,4; 572,4 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de ((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo



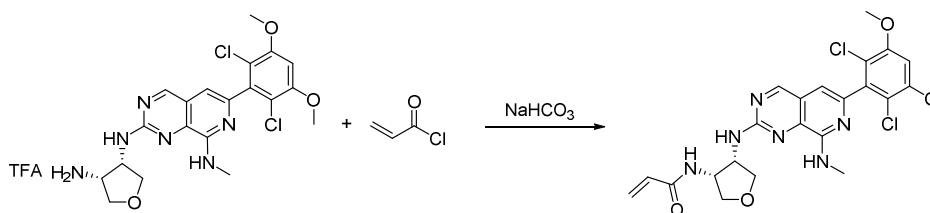
- 15 Una solución de ((3R,4S)-4-((8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (60 mg; 0,105 mmol) y metilamina (1,5 ml; solución de etanol al 33 %) en N-metilpirrolidona (1 ml) se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 18 h. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se separó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1) para obtener el compuesto ((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (32 mg; rendimiento: 54 %). MS m/z (ESI): 565,4; 567,4 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de trifluoroacetato de N²-((3R,4R)-4-aminotetrahydrofuran-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N⁸-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina



- 25 Se agitó una solución de ((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)carbamato de terc-butilo (32 mg; 0,057 mmol) en la solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (2 ml; 20 %) a temperatura ambiente durante 1 h y, luego, se concentró para obtener un producto oleoso que se utilizó directamente en el siguiente paso. MS m/z (ESI): 465,4; 467,4 [M+H]⁺.

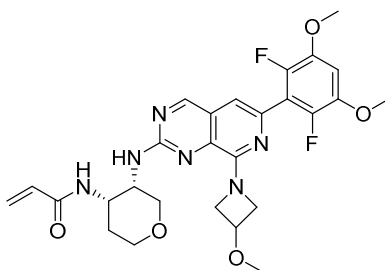
Paso 5: preparación de N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida



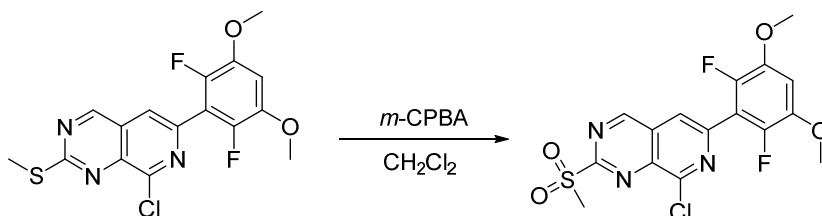
A 0 °C, se añadió cloruro de acrililo (5,7 mg; 0,063 mmol) a una solución de N²-((3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-N⁸-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2,8-diamina (el producto crudo) y NaHCO₃ (57 mg; 0,684 mmol) en la mezcla de tetrahidrofuran (3,2 ml) y agua (0,8 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc (ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se separó mediante una TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) para obtener el compuesto N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida (17,6 mg; rendimiento: 59,5 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (brs, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,88 (brs, 1H), 5,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,95-4,83 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,89 (dd, J = 9,7; 3,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,3; 5,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 4,4 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 519,4; 521,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 775: preparación de N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida

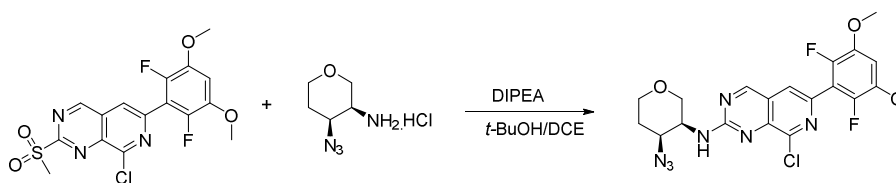


Paso 1: preparación de 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina



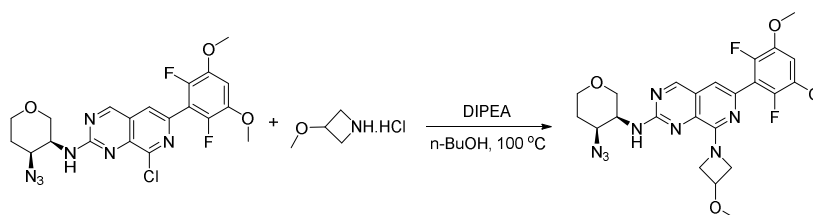
Se disolvió 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metiltio)pirido[3,4-d]pirimidina (930 mg; 2,42 mmol) en DCM (50 ml) y se añadió m-CPBA (1,23 g; 6,05 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se completó y se añadió tiosulfato de sodio para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo con DCM y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (800 mg; rendimiento: 79 %). MS m/z (ESI): 416 [M+H]⁺.

Paso 2: preparación de N-((3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)-8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



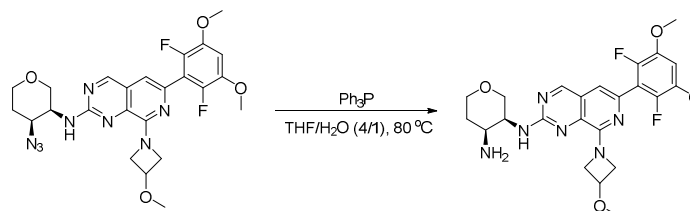
Se disolvió 8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)pirido[3,4-d]pirimidina (1 g; 2,41 mmol) en la mezcla de alcohol terc-butílico (80 ml) y DCE (20 ml); luego, se añadió DIPEA (1,55 g; 12,05 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo con DCM y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto N-((3S,4S)-4-azidotetrahidro-2H-piran-3-il)-8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (650 mg; rendimiento: 56 %). MS m/z (ESI): 478 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de N-((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



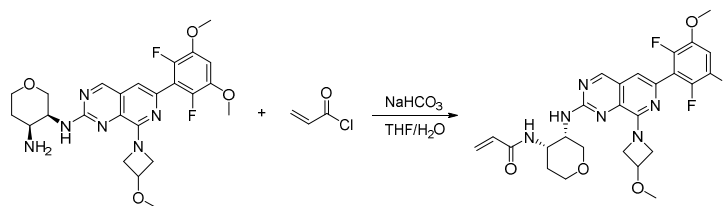
Se disolvieron N-((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)-8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (325 mg; 0,68 mmol), clorhidrato de 3-metoxiazetidina (252 mg; 2,04 mmol) y DIPEA (439 mg; 3,4 mmol) en n-butanol (15 ml); la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 4 h y, luego, la mezcla se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto N-((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (350 mg; rendimiento: 97 %). MS m/z (ESI): 529 [M+H]⁺.

Paso 4: preparación de (3S,4S)-N³-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina



Se disolvió N-((3S,4S)-4-azidotetrahydro-2H-piran-3-il)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (350 mg; 0,662 mmol) en la mezcla de THF (10 ml) y agua (1 ml) y, luego, se añadió trifenilfosfina (521 mg; 1,99 mmol); la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió, se secó directamente sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (3S,4S)-N³-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina (290 mg; rendimiento: 87 %). MS m/z (ESI): 503 [M+H]⁺.

Paso 5: preparación de N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida

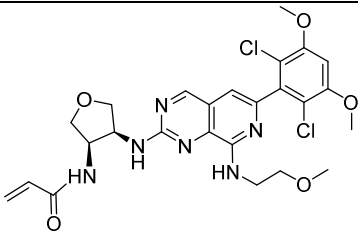
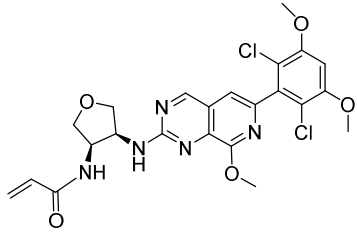
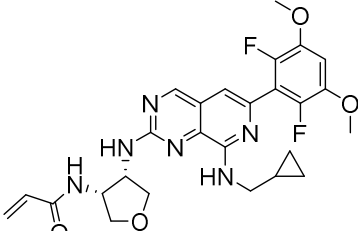
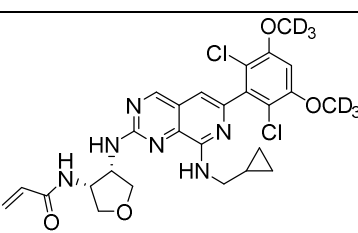
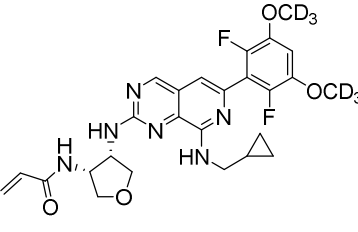
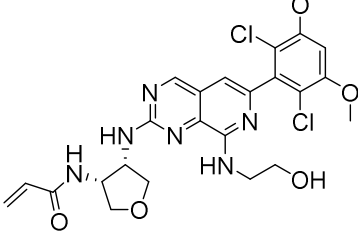


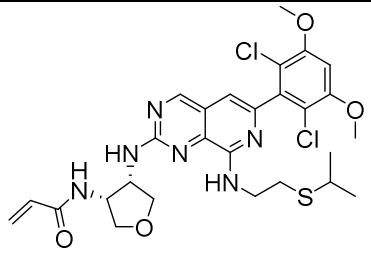
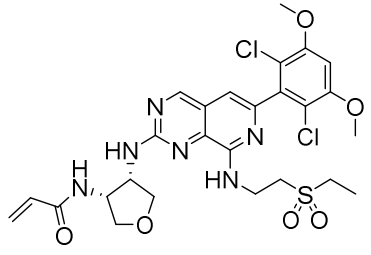
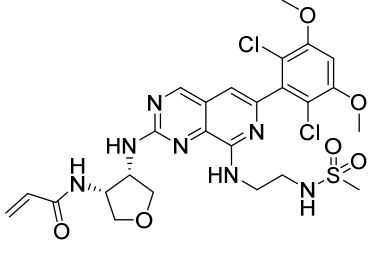
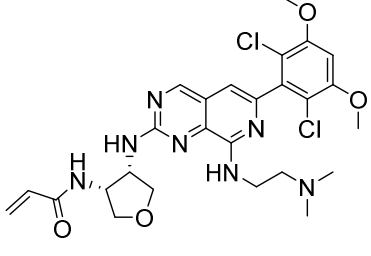
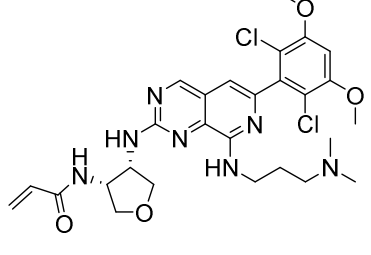
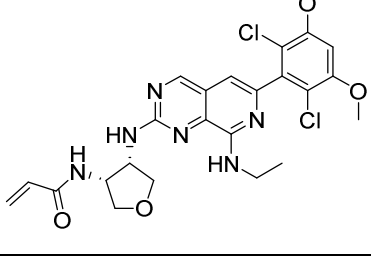
Se disolvió (3S,4S)-N³-(6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina (290 mg; 0,58 mmol) en la mezcla de THF (20 ml) y agua (5 ml); luego, se añadió NaHCO₃ (243 mg; 2,89 mmol) y se añadió una solución de cloruro de acrililo (63 mg; 0,69 mmol, disuelta en 1 ml de THF) gota a gota, a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se completó y se comprobó mediante TLC; se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ para neutralizar la reacción; la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidín-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida (204 mg; rendimiento: 63 %). MS m/z (ESI): 557 [M+H]⁺.

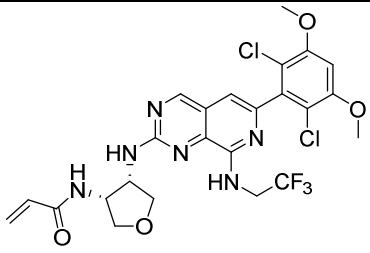
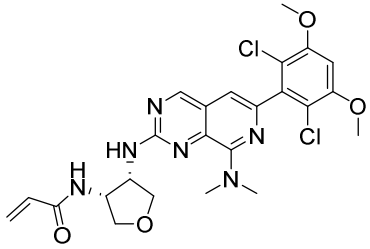
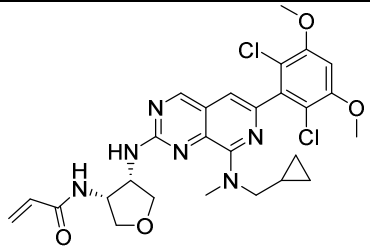
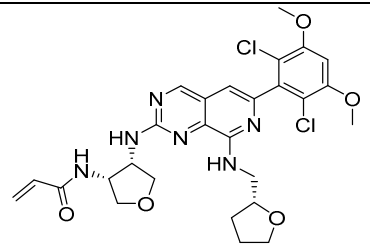
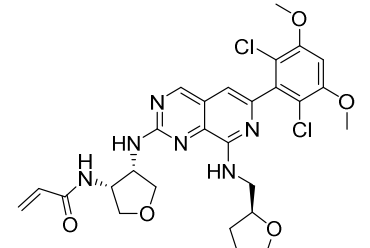
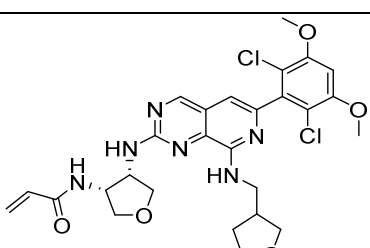
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,02 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,73 (brs, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39-4,22 (m, 4H), 4,05 (dd, J = 12,0; 4,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,75 (dd, J = 11,9; 1,6 Hz, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H).

Los ejemplos 422-714 y 753-806 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 433, 421 o 775.

Ejemplo	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z
---------	--------------------------	----------------------	---------

N.º			[M+1] ⁺
422		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	563
423		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	520
424		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	527
425		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	565
426		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	533
427		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-hidroxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	549

428		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(isopropiltio)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	607
429		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(etilsulfonil)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	625
430		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	626
431		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	576
432		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3-(dimetilamino)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	590
434		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(etilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	533

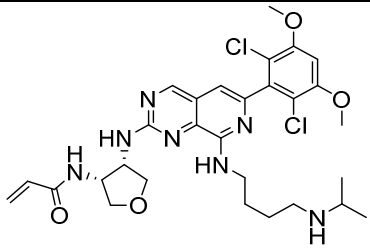
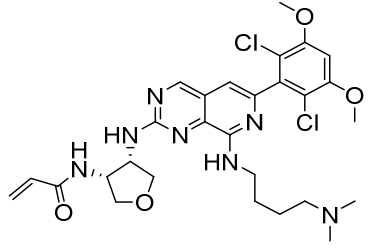
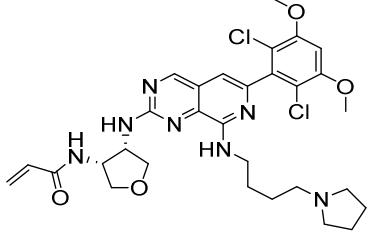
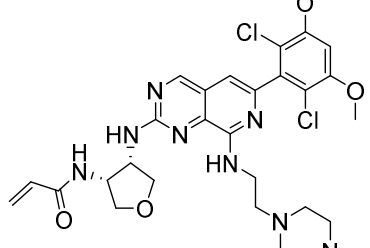
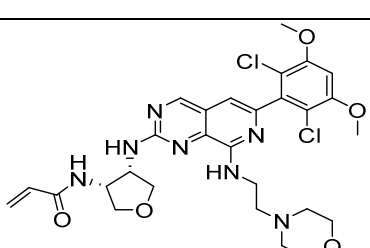
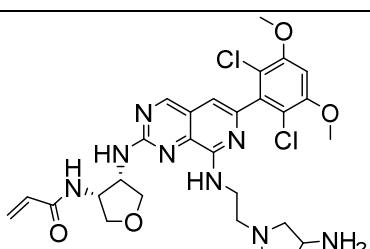
435		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
436		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	533
437		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	573
438A		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
438B		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
439		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589

440		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
441		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
442		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	561
443		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
444		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
445		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602

446		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
447		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
448		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilazetidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
449		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilazetidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
450		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	602
451		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	616

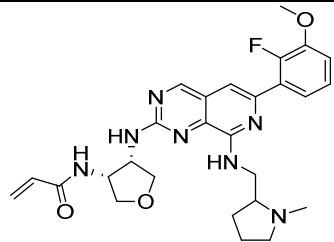
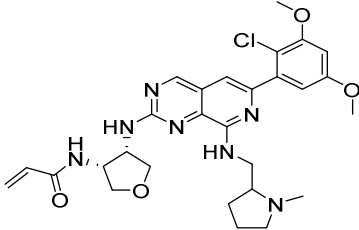
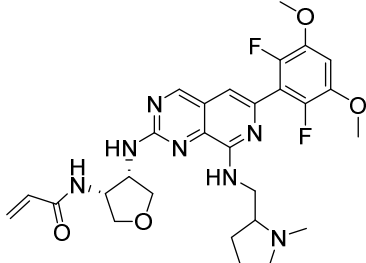
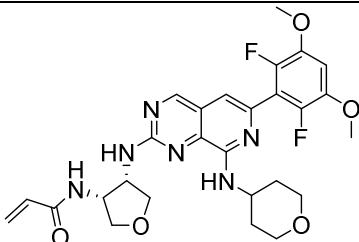
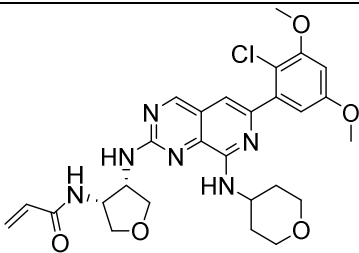
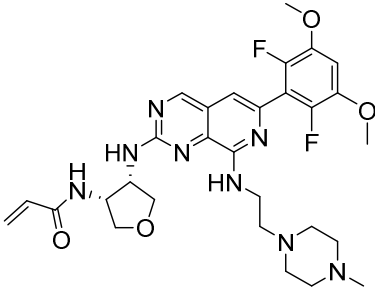
452		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-difluorociclobutil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	595
453		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	609
454		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopentilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
455		N-((3R,4S)-4-((8-(bencilamino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	595
456		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(fenetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	609
457		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	581

458		N-((3R,4S)-4-((8-((3-aminobencil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	610
459		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	599
460		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	629
461		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	643
462		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
463		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(isopropilamino)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	604

464		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(isopropilamino)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	618
465		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(dimetilamino)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	604
466		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	630
467		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	631
468		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-morfolinoetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	618
469		N-((3R,4S)-4-((8-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	617

470		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	645
471		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	620
472		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	660
473		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	666
474		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(3-metoxipirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	660
475		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((ciclopropilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	525

476		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-fluoro-3-metoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	479
477		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3-(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-8-((ciclopropilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	498
478		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-fluoro-3-(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	482
479		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)-8-((ciclopropilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	531
480		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2-fluoro-3,5-bis(metoxi- <i>d</i> ₃)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	515
481		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3-metoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	525
482		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3-metoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	538

483		N-((3R,4S)-4-((6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	522
484		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	568
485		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
486		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
487		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	555
488		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	599

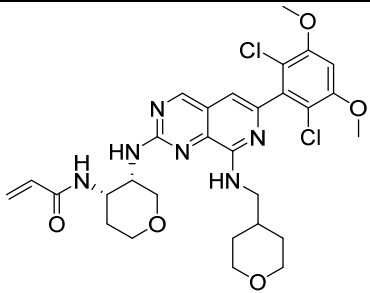
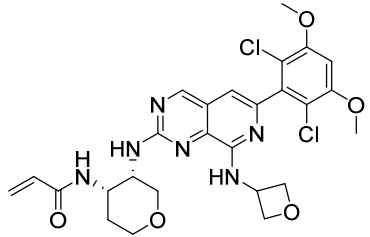
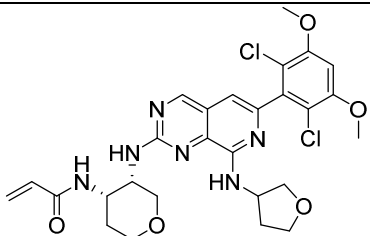
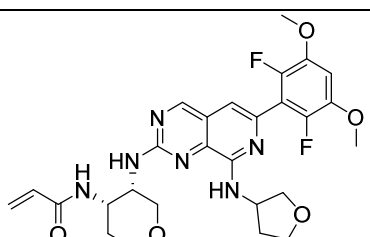
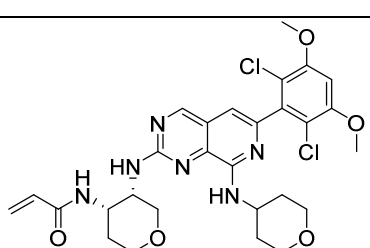
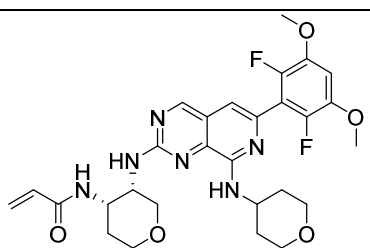
489		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3-metoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	567
490		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	597
491		N-((3R,4S)-4-((6-(3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	563
492		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	531
493		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
494		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	567

495		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
496		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	534
497		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	548
498		N-((3R,4S)-4-((8-(ciclopropilmetoxi)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	560
499		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	577
500		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	545

501		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	573
502		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	541
503		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi- d_3)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	579
504		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-bis(metoxi- d_3)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	547
505		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-hidroxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	563
506		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(isopropiltio)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	621
507		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(etilsulfonil)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	639

508		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(dimetilamino)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	590
509		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3-(dimetilamino)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	604
510		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	549
511		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(etilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	547
512		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	601
513		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(dimetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	547

514		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	587
515		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(metilsulfonamido)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	640
516		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
517		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	571
518		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
519		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((oxetan-3-ilmetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589

520		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
521		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	575
522		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
523		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	557
524		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
525		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	571

526		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
527		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	584
528		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
529		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	584
530		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
531		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	570

532		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilazetidin-3-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	602
533		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilazetidin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	588
534		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	616
535		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	584
536		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	630
537		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((3,3-difluorociclobutil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	609

538		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-difluorociclopentil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	623
539		N-((3S,4S)-3-((8-((ciclopentilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	601
540		N-((3S,4S)-3-((8-(bencilamino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	609
541		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(fenetilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	623
542		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(fenilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	595
543		N-((3S,4S)-3-((8-((3-aminobencil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	624

544		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	613
545		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	581
546		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	643
547		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	657
548		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(neopentilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589

549		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3-(isopropilamino)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	618
550		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(isopropilamino)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	632
551		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(dimetilamino)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	618
552		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(pirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	644
553		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	645
554		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-morfolinoetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	632

555		N-((3S,4S)-3-((8-((2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	631
556		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	659
557		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	634
558		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	674
559		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	680
560		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((4-(3-metoxipirrolidin-1-il)butil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	674

561		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	534
562		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	548
563		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	562
564		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropilmetoxi)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	574
565		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	503
566		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	531

567		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	560
568		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	560
569		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	546
570		N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	572
571		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	615
572		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	600

573		N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	614
574		N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	629
575		N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	624
576		N-((3S,4R)-4-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	638
577		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	602

578		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	645
579		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	630
580		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	644
581		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	659
582		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	654

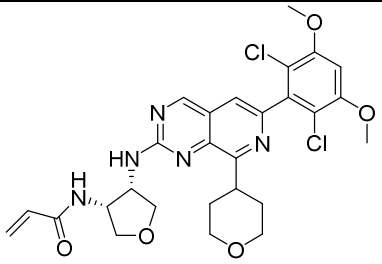
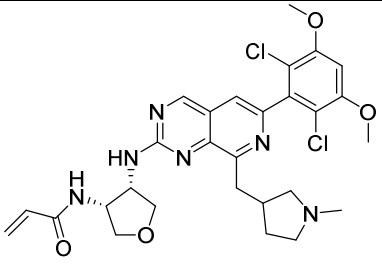
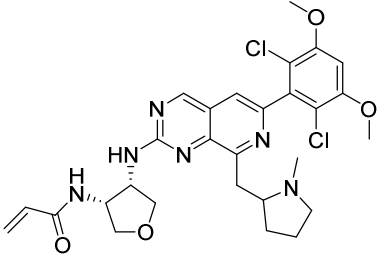
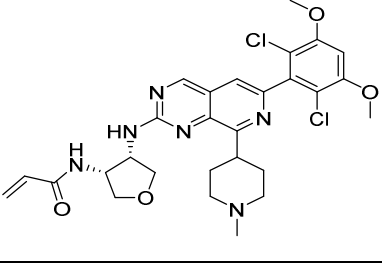
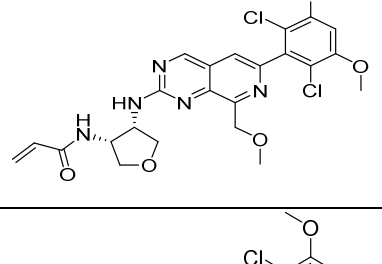
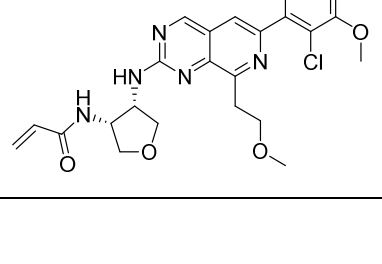
583		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	668
584		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	574
585		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	617
586		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	602
587		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	616
588		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	631

589		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	626
590		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(oxetan-3-ilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	640
591		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-metilpirrolidin-3-il)acrilamida	588
592		(3S,4R)-3-acrilamido-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	631
593		N-((3S,4R)-1-acetil-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidin-3-il)acrilamida	616
594		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	630

595		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)pirrolidin-3-il)acrilamida	645
596		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	640
597		N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahydrofuran-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)acrilamida	654
598		N-((3R,4S)-4-((8-(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	573
599		N-((3R,4S)-4-((8-(((R)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	541
600		N-((3R,4S)-4-((8-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	573

601		N-((3R,4S)-4-((8-(((S)-1-ciclopropiletil)amino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	541
602		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
603		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
604		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((S)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
605		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(((S)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
606		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	504
607		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	518

608		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-isopropilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	532
609		N-((3R,4S)-4-((8-ciclopropil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	530
610		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-neopentilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	560
611		N-((3R,4S)-4-((8-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	544
612		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
613		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574

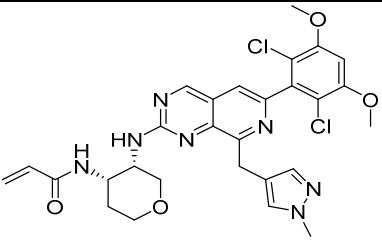
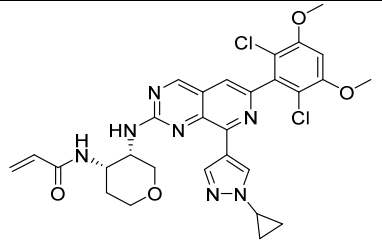
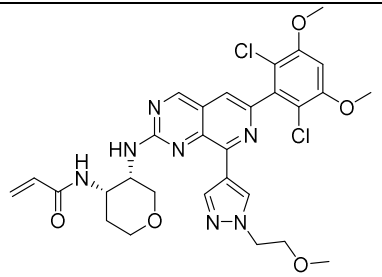
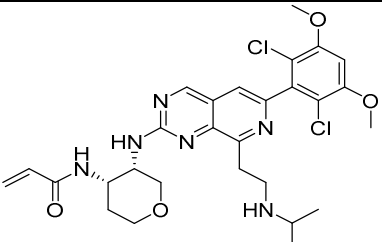
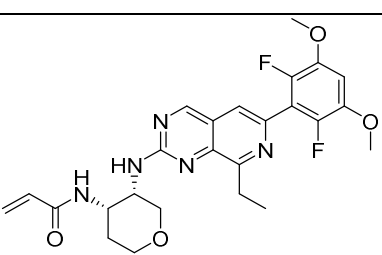
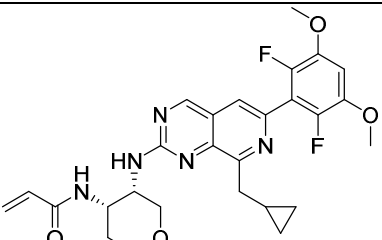
614		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	574
615		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
616		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
617		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metilpiperidin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587
618		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metoximetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	534
619		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-metoxietil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	548

620		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-(isopropilamino)etil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
621		N-((3R,4S)-4-((8-((ciclopropilamino)metil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	559
622		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilsulfonamidometil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	597
623		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metiletil)sulfonamido)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	625
624		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	572
625		N-((3R,4S)-4-((8-bencil-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	580
626		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	566

627		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(piridin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	567
628		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	567
629		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	570
630		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
631		N-((3R,4S)-4-((8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	596
632		N-((3R,4S)-4-((8-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	610

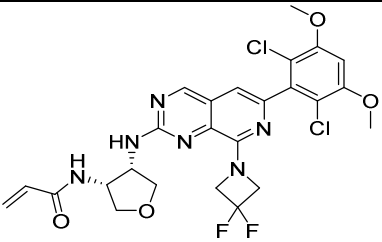
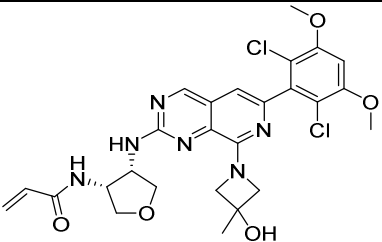
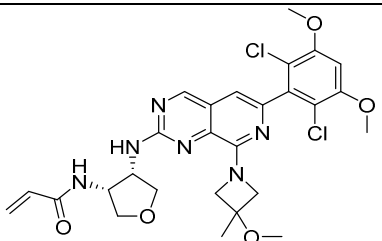
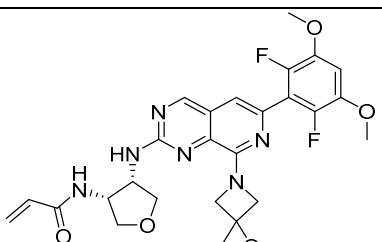
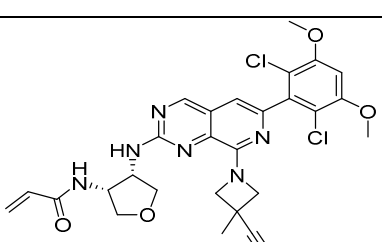
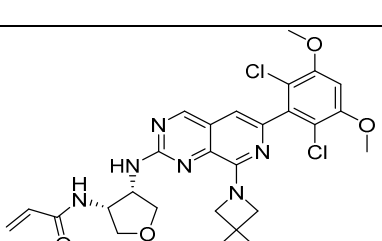
633		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	614
634		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	600
635		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	626
636		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-fenetilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	594
637		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	538
638		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	582

639		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyfenil)-8-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	568
640		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-etilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	532
641		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	558
642		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	588
643		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	588
644		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	584

645		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	598
646		N-((3S,4S)-3-((8-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	610
647		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	628
648		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-(isopropilamino)etil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
649		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-etilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	500
650		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropilmetil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	526

651		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((tetrahidrofuran-3-il)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	556
652		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	556
653		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	552
654		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	596
655		N-((3R,4S)-4-((8-(ciclopropilamino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	545
656		N-((3R,4S)-4-((8-(ciclopropilamino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	513

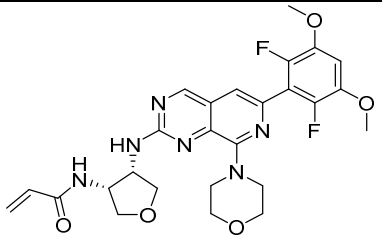
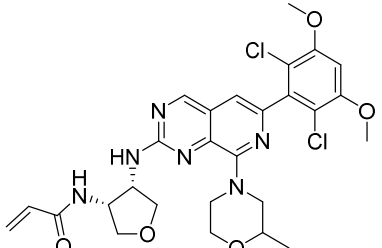
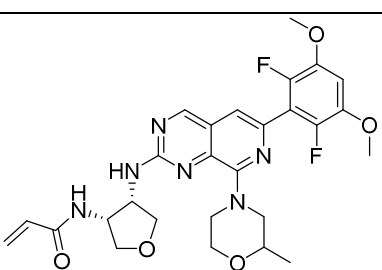
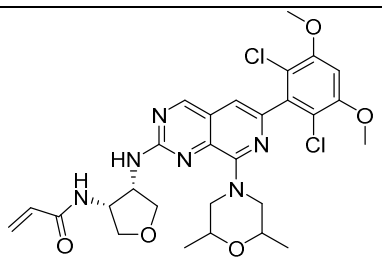
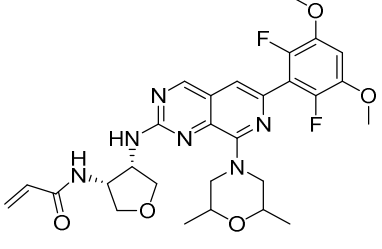
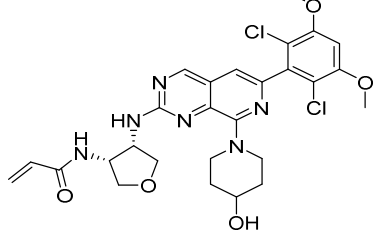
657		N-((3R,4S)-4-((8-(azetidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	545
658		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
659		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	543
660		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	588
661		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	613
662		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-dimetilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	573

663		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	581
664		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575
665		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
666		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
667		N-((3R,4S)-4-((8-(3-ciano-3-metilazetidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
668		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	587

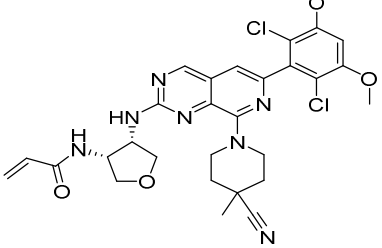
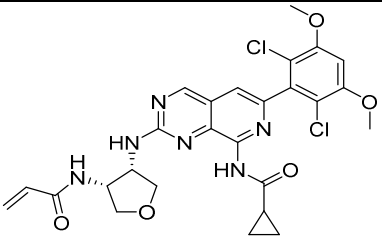
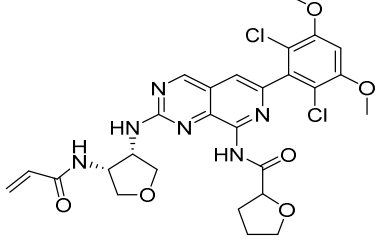
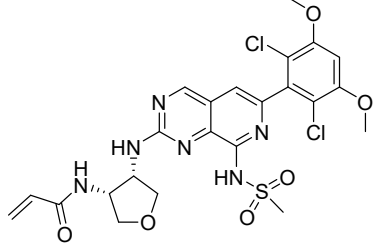
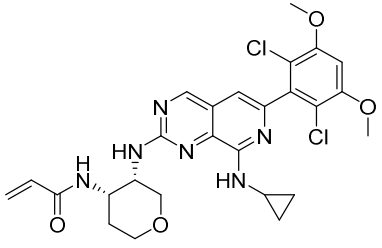
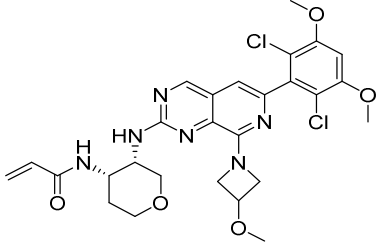
669		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	555
670		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	587
671		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	555
672		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	585
673		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	599
674		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	601

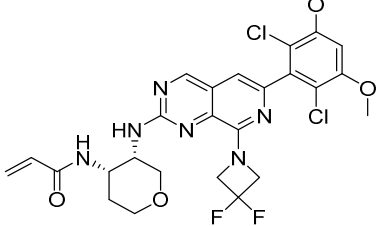
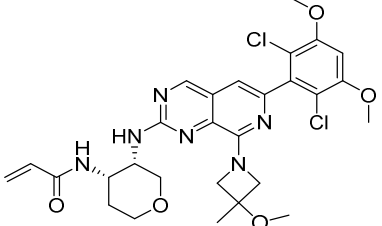
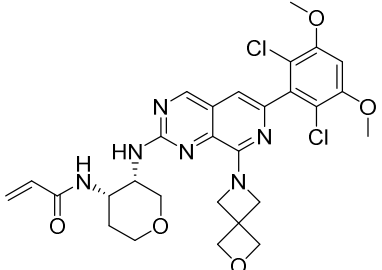
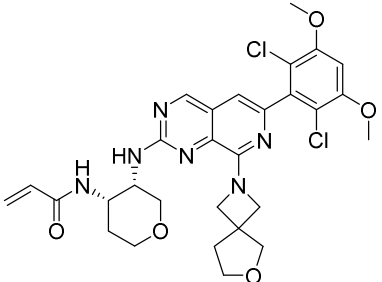
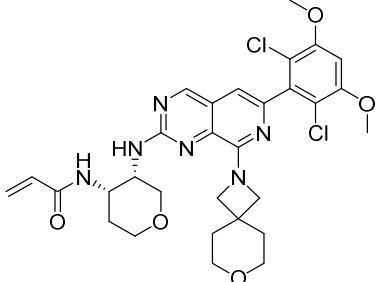
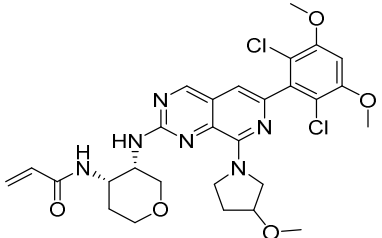
675		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615
676		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(pirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	559
677		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
678		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
679		N-((3R,4S)-4-((8-(3-cianopirrolidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	584
680		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	595

681		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
682		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
683		N-((3R,4S)-4-((8-(3-ciano-3-metilpirrolidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	598
684		N-((3R,4S)-4-((8-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
685		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615
686		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	575

687		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	543
688		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
689		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-metilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	557
690		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
691		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
692		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-idroxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589

693		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
694		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	571
695		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
696		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	603
697		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	617
698		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	585

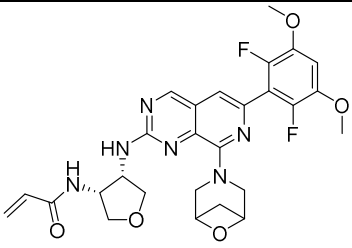
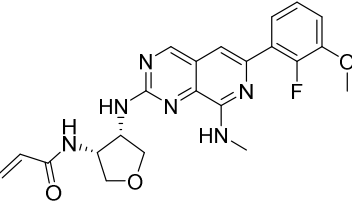
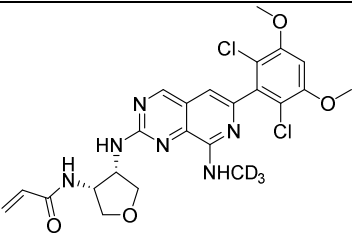
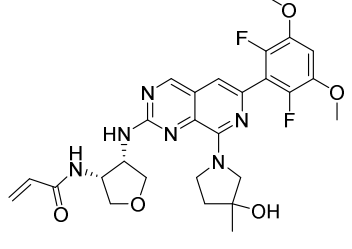
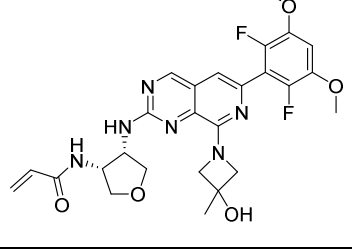
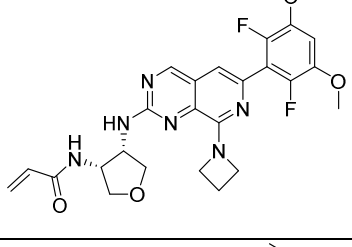
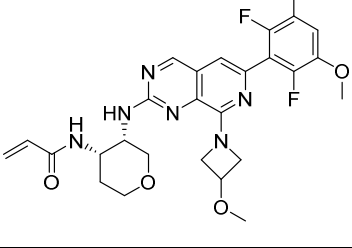
699		N-((3R,4S)-4-((8-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	612
700		N-(2-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahidrofuran-3-il)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)ciclopropanocarboxamida	573
701		N-(2-(((3S,4R)-4-acrilamidotetrahidrofuran-3-il)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida	603
702		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilsulfonamido)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	583
703		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropilamino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	559
704		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	589

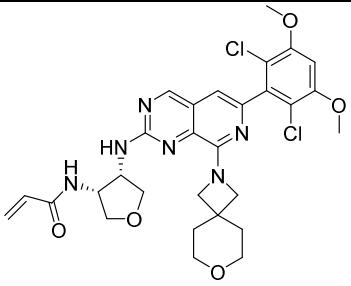
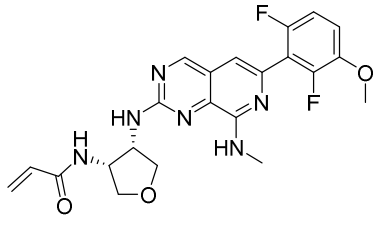
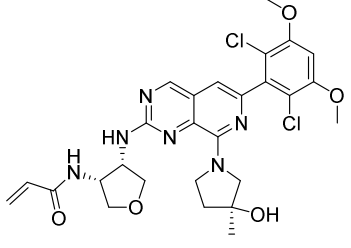
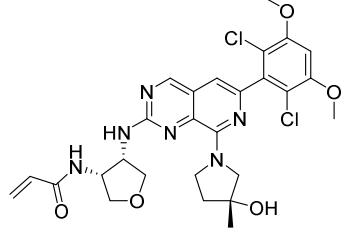
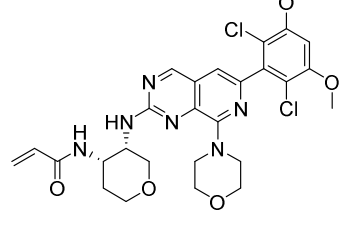
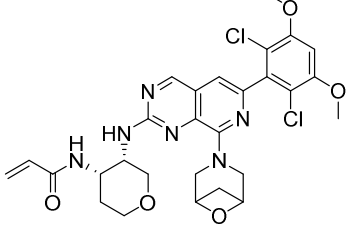
705		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	595
706		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
707		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	601
708		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(6-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	615
709		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	629
710		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603

711		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
712		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2,6-dimetilmorfolino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
713		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	617
714		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	631
753		N-((3R,4S)-4-((8-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	524
754		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-bis(metoxi-d3)fenil)-8-etoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydrofuran-3-il)acrilamida	540

755		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,5-dimetoxibencil)oxi)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	656
756		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	572
758		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3-hidroxi-2,2-bis(hidroximetil)propil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	623
759		N-((3R,4S)-4-((8-(3,3-bis(hidroximetil)azetidin-1-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	605
760		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
761		N-((3R,4S)-4-((6-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	536

762		N-((3R,4S)-4-((8-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	587
763		N-((3R,4S)-4-((8-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	587
764		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(metilamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	487
765		N-((3R,4S)-4-((8-amino-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	505
766		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dichloro-3,5-bis(metoxi- d_3)fenil)-8-((metil- d_3)amino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	528
767		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyfenil)-8-(etilamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	501
768		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyfenil)-8-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	549

769		N-((3R,4S)-4-((8-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	555
770		N-((3R,4S)-4-((6-(2-fluoro-3-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	439
771		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((metil-d3)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	522
772		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-yl)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	557
773		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-yl)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	543
774		N-((3R,4S)-4-((8-(azetidin-1-yl)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydrofuran-3-yl)acrilamida	513
775		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxiazetidin-1-yl)pirido[3,4-d]pirimidin-2-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-4-yl)acrilamida	557

776		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	615
777		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	457
778		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((S)-3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
779		N-((3R,4S)-4-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidrofuran-3-il)acrilamida	589
780		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
781		N-((3S,4S)-3-((8-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	601

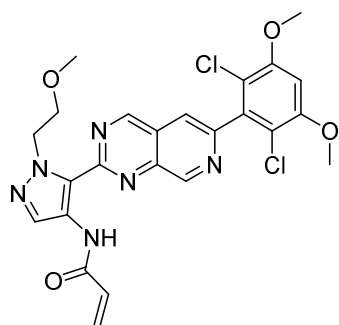
782		N-((3S,4S)-3-((8-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-4-yl)acrilamida	601
783		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxyphenyl)-8-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	603
784		N-((3S,4S)-3-((8-(azetidin-1-il)-6-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	559
785		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-dichloro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	589
786		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(metilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	501
787		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(etilamino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	515

788		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropilamino)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	527
789		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-morfolinopirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	557
790		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	571
791		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	563
792		N-((3S,4S)-3-((8-(azetidin-1-il)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	527
793		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)acrilamida	557

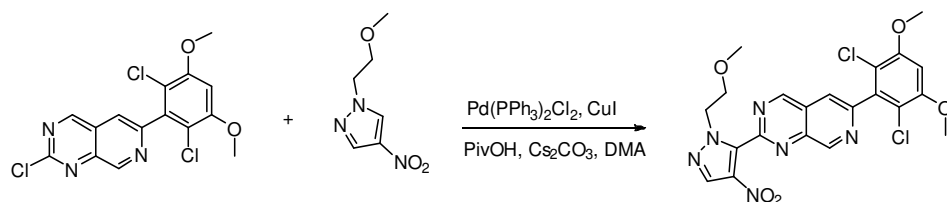
794		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	571
795		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(4-metoxipiperidin-1-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	585
796		N-((3S,4S)-3-((8-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	569
797		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	569
798		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-((3,3-dimetilbutan-2-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	571
799		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	502
800		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	486

801		N-((3S,4S)-3-((8-(ciclopropil)-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	512
802		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(piperidin-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	555
803		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	538
804		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	582
805		N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-fenilpirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	548
806		N-((3S,4S)-3-((8-cloro-6-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilamida	506

Ejemplo 715: preparación de N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida

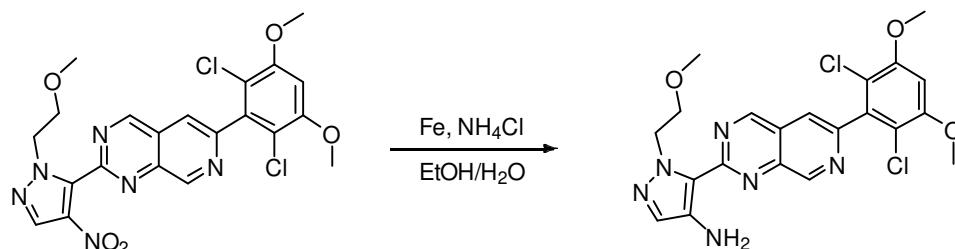


Paso 1: preparación de 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidina



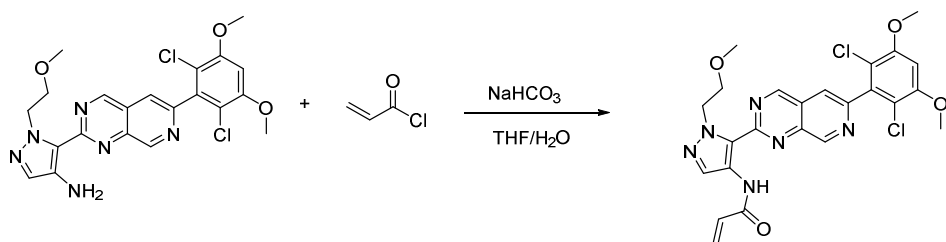
- 5 Se disolvieron 1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol (84 mg; 0,49 mmol) y 2-cloro-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidina (200 mg; 0,54 mmol) en DMA (15 ml); luego, se añadieron CuI (112 mg; 0,59 mmol), PivOH (15 mg; 0,15 mmol), K₂CO₃ (88 mg; 0,64 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (34 mg; 0,05 mmol); la mezcla se calentó hasta 140 °C en una atmósfera de N₂ y se agitó durante 1 h. La reacción se completó y la mezcla se concentró para eliminar el disolvente mediante presión reducida y se separó mediante una columna de gel de sílice rápida (PE/EA 2:1) para obtener el compuesto 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidina (103 mg; rendimiento 42 %). MS m/z (ESI): 505 [M+1]⁺.

Paso 2: preparación de 5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolil-4-amina



- 15 Se disolvió 6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)pirido[3,4-d]pirimidina (103 mg; 0,20 mmol) en la mezcla de EtOH y H₂O (10/3 ml); luego, se añadieron Fe en polvo (114 mg; 2,04 mmol) y NH₄Cl (109 mg; 2,04 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y, luego, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice rápida (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para obtener el compuesto 5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolil-4-amina (12 mg; rendimiento: 12 %). MS m/z (ESI): 476 [M+1]⁺.

Paso 3: preparación de N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolil-4-il)acrilamida



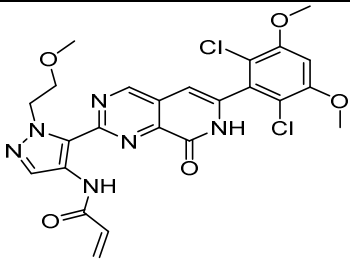
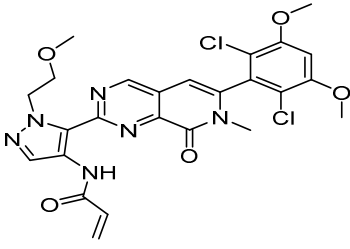
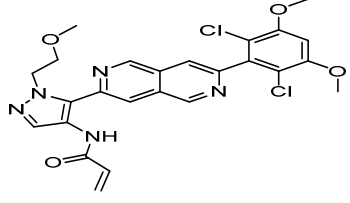
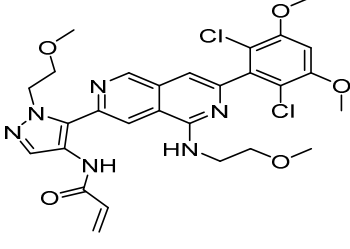
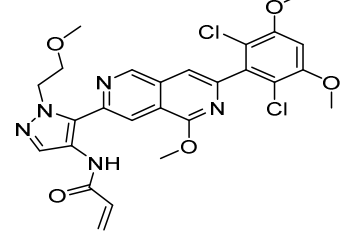
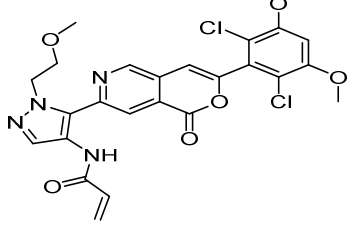
Se disolvió 5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazolil-4-amina (12 mg,

0,025 mmol) en la mezcla de THF y H₂O (4:1; 4 ml); luego, se añadió NaHCO₃ (11 mg; 0,13 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de aciloilo (2,3 mg; 0,025 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se concentró mediante presión reducida, se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para obtener el compuesto N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida (4,8 mg; rendimiento: 36 %). MS m/z (ESI): 529 [M+1]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9; 9,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 7H), 3,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H).

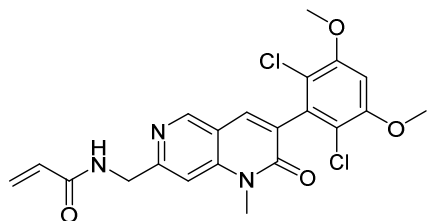
Los ejemplos 716-729 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 715.

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
716		N-(5-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietilo)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	544
717		N-(5-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	558
718		N-(5-(7-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	542
719		N-(5-(6-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	657
720		N-(5-(6-(ciclopropilmetil)-7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	598

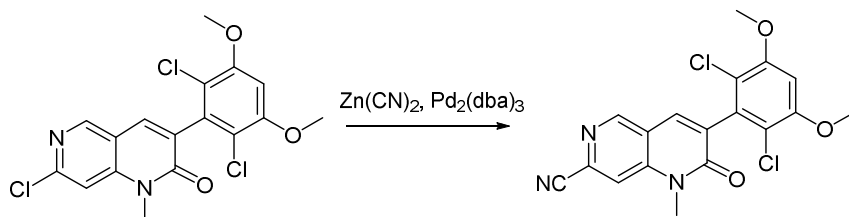
721		N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	545
722		N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	559
723		N-(5-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	528
724		N-(5-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	601
725		N-(5-(7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metoxi-2,6-naftiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	558
726		N-(5-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	545

727		N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	560
728		N-(5-(6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	602
729		N-(5-(8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)acrilamida	598

Ejemplo 730: preparación de N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida

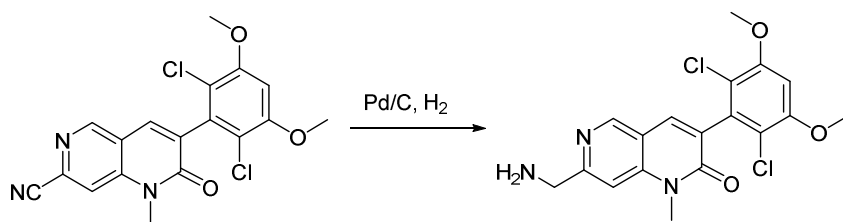


5 Paso 1: preparación de 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-carbonitrilo



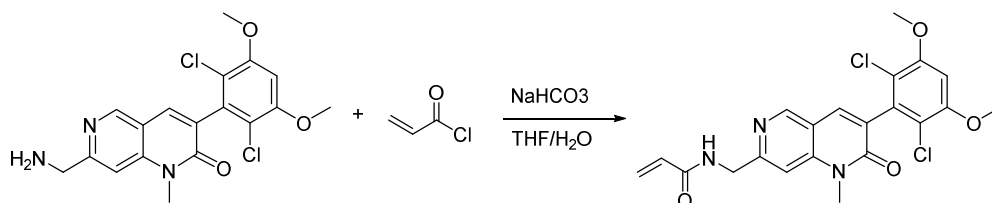
Se añadieron 7-cloro-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (250,0 mg; 0,626 mmol), Zn(CN)₂ (110 mg; 0,938 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (34,7 mg; 0,063 mmol) a la mezcla de DMF y H₂O (5 ml; 100:1); luego, se añadió Pd₂(dba)₃ (28,7 mg; 0,031 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 20 h. La reacción se completó y la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc = 10-25 %) para obtener el compuesto 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-carbonitrilo (75 mg; rendimiento: 28 %). MS m/z (ESI): 390,0 [M+H]⁺.

15 Paso 2: preparación de 7-(aminometil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



Se disolvió 3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-carbonil-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-carbonitrilo (15 mg; 0,038 mmol) en metanol (3 ml) y se añadieron ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y Pd/C al 10 % (cantidad catalítica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de H₂; la reacción se completó. El líquido de reacción se filtró y se evaporó al vacío para obtener el producto crudo 7-(aminometil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, que se puede utilizar directamente en la siguiente reacción. MS m/z (ESI): 394,0 [M+H]⁺.

Paso 3: preparación de N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida



A 0 °C, se añadió cloruro de acrililo (3,8 mg; 0,042 mmol) a una solución de 7-(aminometil)-3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el producto crudo; 0,038 mmol) y NaHCO₃ (19,0 mg; 0,230 mmol) en la mezcla de THF y H₂O (0,8 ml/0,2 ml); la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se separó mediante TLC preparativa (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) para obtener el compuesto N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida (1,1 mg; rendimiento en dos pasos: 6 %).

RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,78 (s, 3H).

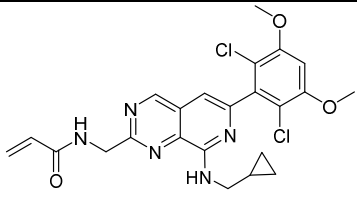
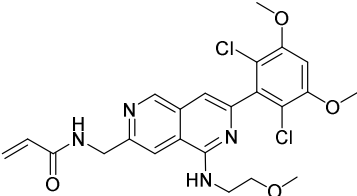
MS m/z (ESI): 448,0 [M+H]⁺.

Los ejemplos 731-751 se prepararon de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo 730.

Ejemplo N.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	MS: m/z [M+1] ⁺
731		N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida	516
732		N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida	504

733		N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)metil)acrilamida	492
734		N-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-naftiridin-3-il)metil)acrilamida	418
735		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	419
736		N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-oxo-1H-pirano[4,3-c]piridin-7-il)metil)acrilamida	435
737		N-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)metil)acrilamida	434
738		N-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-2,6-naftiridin-3-il)metil)acrilamida	448
739		N-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metoxi-2,6-naftiridin-3-il)metil)acrilamida	448
740		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	435

741		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-7-metil-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	449
742		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metoxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	449
743		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	424
744		N-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)metil)acrilamida	425
745		N-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)tiazolo[4,5-c]piridin-6-il)metil)acrilamida	424
746		N-((2-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metil)acrilamida	435
747		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-8H-pirano[3,2-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	436
748		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-5,8-dihidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	435
749		N-((6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-8-((2-metoxietil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	492

750		N-((8-((ciclopropilmetil)amino)-6-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)acrilamida	488
751		N-((7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-5-((2-metoxietil)amino)-2,6-naftiridin-3-il)metil)acrilamida	491

Prueba biológica y evaluación

I. Análisis bioquímico *in vitro* de quinasa para FGFR4

El ensayo de calibración de FGFR4 se utilizó en la presente invención para determinar las actividades inhibitoras de los compuestos contra FGFR4. El procedimiento experimental en detalle fue el siguiente:

1. La reacción de la quinasa de la presente invención se realizó en una placa de 384 pocillos y se añadieron, respectivamente, 12,5 μ M de FGFR4, 65 μ M de ATP y 1 μ M de péptido (5 Fluo Ahx KKKKEEYFFFG NH₂) al siguiente sistema de reacción.

2. Un sistema de reacción es una solución de mezcla de HEPES 50 mM, pH 7,5; DTT 1 mM, Tween 20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, fosfato de betaglicerol 10 mM y ortovanadato de sodio 10 μ M y MgCl₂ 16 mM.

3. El sistema de reacción se incubó a 30 °C durante 40 min.

4. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de parada de reacción (HEPES 100 mM, pH 7,5; DMSO al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0,1 %, EDTA 10 mM y Brij35 al 0,015 %).

5. La placa de cultivo con la reacción de la quinasa completada se transfirió a la estación de trabajo Caliper LC 3000 para leer los datos; los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron mediante la técnica de variación de migración de microlíquidos de Caliper y el analito se transfirió mediante un flujo de disolución amortiguadora constante a través del chip; la migración del sustrato peptídico se comprobó gracias a la señal fluorescente marcada y la actividad de la quinasa se calculó con la cantidad de péptido basado en fosfato formado.

6. Por último, los valores de IC₅₀ se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal del porcentaje de inhibición con diferentes concentraciones de compuesto. Los resultados de las pruebas para las actividades enzimáticas de los compuestos de los ejemplos específicos se mostraron en la Tabla 1.

II. Experimento de proliferación celular con FGFR4

Se utilizó el experimento CellTiter-Glo (CTG) en la presente invención para evaluar los efectos funcionales de los compuestos sobre la proliferación celular. Se cultivaron las células de carcinoma hepatocelular Huh7 (n.º de catálogo TChU182) del banco de células de la Academia China de las Ciencias en DMEM con alto contenido de glucosa (Gibco, n.º de cat. 1773536), suero bovino fetal al 10 % (Gibco, 10099-141) a 37 °C, en un incubador con CO₂ al 5 %. La inhibición de la proliferación/supervivencia celular mediada por el compuesto se evaluó por cuantificación de los niveles de ATP celular con el reactivo CTG (Promega, #G7573). El procedimiento experimental específico fue el siguiente:

1. Las células se inocularon en una placa de 96 pocillos tratada con medio de cultivo de tejidos (Costar #3904) a una proporción de 3500 células/pocillo/90 μ l de medio fresco.

2. Se añadieron 10 μ l de medio que contenía una concentración del compuesto que era 10 veces la concentración de la prueba final.

3. Se evaluó la curva dosis-efecto mediante diluciones sucesivas de hasta 5 veces el compuesto de prueba, partiendo e 10 μ M.

4. Tras la incubación de las células durante 3 días a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %, se cuantificó el efecto del inhibidor sobre la proliferación celular después de añadir 50 μ l de CTG y evaluar mediante luminiscencia.

5. La concentración del compuesto (EC₅₀) que produce el 50 % de la inhibición máxima del crecimiento y la

concentración del compuesto (IC_{50} absoluta) que produce el 50 % de la inhibición absoluta del crecimiento se determinaron mediante un ajuste de curva de cuatro parámetros con el programa Graphpad Prism en un lector de placas (M1000, Tecan). Los resultados de la prueba de las actividades celulares de los compuestos de los ejemplos específicos se mostraron en la Tabla 1.

5

Tabla 1 Resultados de las pruebas de actividad enzimática y actividad celular

Ejemplo N.º	Actividad enzimática	Actividad celular		RMN- ¹ H
	FGFR4 IC_{50} (nM)	HuH-7 EC_{50} (nM)	HuH-7 IC_{50} (nM) absoluta	
Ejemplo 1	13,9	1527	2446	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
Ejemplo 5	26,1	>10000	>10000	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42-6,25 (m, 2H), 5,71 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).
Ejemplo 7	28,9	>10000	>10000	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,39 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,25-6,13 (m, 1H), 5,73 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).
Ejemplo 9	138	89	1049	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,35 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 6,16 (dd, J = 17,2; 9,9 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 9H), 2,23 (s, 3H).
Ejemplo 10	105,3	3515	4817	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9; 10,2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).
Ejemplo 11	100,7	4717	4717	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,43-6,34 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 16,9; 10,1 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,1; 1,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H).
Ejemplo 12	43,8	3352	3352	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,41 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,6; 9,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,74 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 6H), 2,08 (s, 3H).
Ejemplo 13	8,0	181,5	513,1	RMN- ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,35-6,23 (m, 2H), 5,66-5,63 (dd, J = 8 Hz, 1H), 3,97 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).
Ejemplo 64	53,3	54,2	268,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,72 (s, 1H), 9,31-9,24 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 3,99 (s, 6H), 3,87

				(s, 3H).
Ejemplo 75	246,6	>10000	>10000	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,70-5,57 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,54-2,39 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
Ejemplo 76	24,0	23,8	62,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 6,33-6,24 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 2H), 1,19-1,10 (m, 1H), 0,55-0,41 (m, 2H), 0,42-0,29 (m, 2H).
Ejemplo 118	80,5	179,4	332,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 11,6; 4,9 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,90-3,79 (m, 2H).
Ejemplo 119	166,0	78,1	457,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,17 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,78 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,4; 10,9 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H).
Ejemplo 120	303,0	155,6	754,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 6,04 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 18,7; 9,4; 6,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,85 (ddd, J = 15,4; 9,5; 4,9 Hz, 2H).
Ejemplo 121	182,6	171,9	401,4	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,20 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,24 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 17,3; 10,4 Hz, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,63 (dt, J = 10,3; 1,6 Hz, 1H), 4,97-4,85 (m, 3H), 4,28 (ddd, J = 20,2; 9,5; 6,3 Hz, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).
Ejemplo 124	61,6	302,7	556	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,12 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,70-6,68 (dd, J = 8 Hz, 1H), 6,23-6,16 (dd, J = 16 Hz, 1H), 6,01-5,97 (dd, J = 16 Hz, 1H), 5,52-5,48 (dd, J = 16 Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H).
Ejemplo 126	22,0	31,5	53,7	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,22-6,18 (dd, J = 16 Hz, 1H), 6,00-5,94 (dd, J = 16 Hz, 1H), 5,55-5,52 (dd, J = 8 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,87-3,84 (dd, J = 12 Hz, 1H), 3,77-3,74 (dd, J = 12 Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).
Ejemplo 421	12,4	5,4	10,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,80 (brs, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,38 (brs, 1H), 6,21 (dd, J = 17,0; 1,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,1; 1,5 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,90 (dd, J = 9,7; 3,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 9,2; 5,2 Hz, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 0,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,36-0,26 (m, 2H).
Ejemplo 422	22,5	47,0	238,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,22 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 10,4 Hz, 1H),

				4,89 (s, 2H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,96-3,80 (m, 4H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).
Ejemplo 423	31,7	98,0	347,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,13 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,26 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,98 (s, 6H), 3,88 (dd, J = 9,8; 4,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,3; 6,5 Hz, 1H).
Ejemplo 424	11,0	18,5	37,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 17,1; 2,5 Hz, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,53 (dd, J = 9,5; 2,5 Hz, 1H), 4,99 (td, J = 6,3; 4,8 Hz, 1H), 4,87 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 9,4; 6,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 9,0; 6,9 Hz, 1H), 3,92 (m, 7H), 3,80 (dd, J = 9,0; 6,5 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 13,7; 7,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H), 0,55-0,41 (m, 2H), 0,42-0,29 (m, 2H).
Ejemplo 425	7,7	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 6,00 (dd, J = 16,9; 10,2 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 1,26-1,21 (m, 1H), 0,58-0,47 (m, 2H), 0,36-0,27 (m, 2H).
Ejemplo 429	22,4	63,2	184,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,18 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 9,6; 5,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,4; 6,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,87 (dd, J = 9,6; 3,9 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,5; 5,0 Hz, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
Ejemplo 430	19,1	32,0	93,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (brs, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,26 (brs, 1H), 6,16-6,03 (m, 2H), 5,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,96 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,81 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,94 (s, 3H).
Ejemplo 431	519,1	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,22-6,12 (m, 2H), 5,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,87 (s, 6H).
Ejemplo 432	105,8	395,8	934,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,59-5,49 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,25 (s, 2H), 1,70 (s, 2H).
Ejemplo 433	7,6	19,3	26,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (brs, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,88 (brs, 1H), 5,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,95-4,83 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,89 (dd, J = 9,7; 3,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,3; 5,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 4,4 Hz, 3H).
Ejemplo 434	8,4	9,6	18,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,27-6,15 (m, 2H), 5,97 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,56 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,97-4,82 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,89 (dd, J = 9,6; 3,2 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2; 5,5 Hz, 1H), 3,65-3,50

				(m, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ejemplo 435	67,0	80	148,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,98 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 11,7; 4,8 Hz, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 3H), 3,97 (s, 6H), 3,90 (dd, J = 9,7; 2,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 9,4; 5,0 Hz, 1H).
Ejemplo 436	>10000	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,62 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,38 (s, 6H).
Ejemplo 438A	3,5	9,9	17,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,42 (brs, 1H), 6,22 (dd, J = 17,0; 1,5 Hz, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,57 (dd, J = 10,1; 1,5 Hz, 1H), 4,93-4,81 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,92-3,82 (m, 3H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H).
Ejemplo 438B	9,1	15,8	35,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,03 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,93-4,81 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,59 (dd, J = 13,3; 6,7 Hz, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H).
Ejemplo 439	4,6	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,72 (brs, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,35 (brs, 1H), 6,19 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,55 (dd, J = 10,3; 1,5 Hz, 1H), 4,96-4,82 (m, 2H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 8,9; 5,3 Hz, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H).
Ejemplo 443	8,2	15,9	70,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24-6,16 (m, 1H), 6,13 (brs, 1H), 5,96 (dd, J = 17,2; 10,3 Hz, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,59-5,51 (m, 1H), 4,95-4,84 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,92-3,82 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 9,3; 5,7 Hz, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H).
Ejemplo 444	7,0	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,42-6,33 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,97 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 10,4; 1,4 Hz, 1H), 4,95-4,82 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 3H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,89 (dd, J = 9,6; 3,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3; 5,8 Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).
Ejemplo 452	42,2	20,3	53,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,88 (brs, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,95 (m, 2H), 5,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,91 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,69 (s, 1H).
Ejemplo 454	66,9	40,8	89,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,21 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,57 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,89-4,81 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 2H), 2,30 (dd, J = 15,2; 7,9 Hz, 1H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,59 (brd, J = 31,7 Hz, 4H), 1,28 (brs, 3H).
Ejemplo 456	82,4	163	299	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,47-7,11 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 6,09-5,75

				(m, 2H), 5,58 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,89-4,60 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,83-3,75 (m, 3H), 3,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H).
Ejemplo 459	17,3	23,8	58,0	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,14 (dd, J = 17,1; 10,2 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 17,2; 2,2 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 10,4; 2,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,67 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 4,39 (td, J = 14,6; 13,6; 5,3 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 8,8; 6,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,81-3,68 (m, 4H), 3,66 (dd, J = 8,8; 5,9 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).
Ejemplo 462	14,5	24,6	38,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,93-4,77 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,91 (dd, J = 9,5; 4,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 9,3; 5,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 13,1; 6,5 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 13,2; 5,9 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).
Ejemplo 465	46,4	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,96-4,83 (m, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,89 (dd, J = 9,6; 3,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 9,2; 5,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,26 (s, 4H).
Ejemplo 475	62,0	131,9	677,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 16,8; 1,4 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,61-5,53 (m, 1H), 4,88 (q, J = 6,5; 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,18 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,58-3,40 (m, 2H), 1,26 (s, 1H), 0,66-0,46 (m, 2H), 0,42-0,24 (m, 2H).
Ejemplo 498	8797	2393	>10000	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (s, 1H), 7,71 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,17 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,92 (s, 1H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,76-0,65 (m, 2H), 0,47 (s, 2H).
Ejemplo 501	15,7	17,8	49,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,17 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 3H), 3,96 (s, 6H), 3,77 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 0,88 (s, 1H), 0,55 (s, 2H), 0,35 (s, 2H).
Ejemplo 510	29	75,2	115,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 2H), 6,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 10,4; 1,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,75 (dd, J = 12,0; 1,7 Hz, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,09 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H).
Ejemplo 606	23,4	25,7	41,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 6,17-6,08 (m, 1H), 5,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 9,4; 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,92 (dd, J = 9,6; 3,1 Hz, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 2,98 (s, 3H).

Ejemplo 609	NT	36,6	56,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,07 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,25 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,86 (brs, 1H), 5,62 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,90-4,87 (m, 2H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,31 (td, J = 10,3; 6,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,95-3,68 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 8,3; 3,0 Hz, 2H).
Ejemplo 629	2,9	2,6	4,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,43 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,98 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,97-4,90 (m, 2H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,98 (s, 9H), 3,94 (dd, J = 9,8; 3,2 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,5; 4,8 Hz, 1H).
Ejemplo 637	4,2	10,1	17,3	RMN- ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 9,1; 6,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2; 5,4 Hz, 1H).
Ejemplo 655	8,0	28,0	68,4	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,19 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 2H), 5,95 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,55 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,93-4,81 (m, 2H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (dd, J = 9,7; 3,3 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,2; 5,9 Hz, 1H), 3,01-2,84 (m, 1H), 0,87-0,79 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 1H), 0,68-0,58 (m, 1H).
Ejemplo 657	6,5	9,6	13,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8; 1,3 Hz, 2H), 6,06 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,70-5,60 (m, 2H), 4,80-4,70 (m, 3H), 4,60-4,45 (m, 3H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,87-3,73 (m, 2H), 2,42 (q, J = 7,6 Hz, 2H).
Ejemplo 658	4,8	11,4	15,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,84-4,57 (m, 4H), 4,54-4,07 (m, 5H), 3,95 (s, 6H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).
Ejemplo 659	6,6	18,0	24,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,34 (brs, 1H), 6,24 (dd, J = 16,8; 1,4 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,74 (brs, 1H), 5,62 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,88-4,61 (m, 4H), 4,45-4,37 (m, 3H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,84 (dd, J = 9,5; 3,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 9,5; 5,1 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H).
Ejemplo 663	4,5	2,3	3,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,25 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 6,06 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,63 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88-4,77 (m, 6H), 4,22 (dd, J = 9,5; 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,82 (ddd, J = 17,2; 9,6; 5,0 Hz, 2H).
Ejemplo 664	4,9	3,7	4,9	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (brs, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,23 (dd, J = 17,1; 10,2 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,1; 2,1 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,74-4,58 (m, 2H), 4,21 (brs, 4H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,78-3,66 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).
Ejemplo 665	5,7	9,9	11,8	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,21 (dd, J = 17,1; 10,2 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 17,1; 2,2 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 10,1; 2,2 Hz, 1H), 4,76-4,60 (m, 2H), 4,17 (br s, 4H), 4,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,75 (dd, J = 8,7; 5,9 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 9,0; 5,2 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 666	4,5	3,2	4,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,61 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,56-4,41 (m, 2H), 4,41-4,26 (m, 2H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,85 (dd, J = 9,6; 3,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,4; 5,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).
Ejemplo 668	14,7	16	22,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,16 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 17,1; 10,2 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,80-4,55(m, 8H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84-3,70 (m, 4H).
Ejemplo 675	11,0	6,2	8,7	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (brs, 1H), 6,24 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,9; 10,2 Hz, 1H), 5,78 (brs, 1H), 5,61 (dd, J = 10,2; 1,3 Hz, 1H), 4,87-4,75 (m, 2H), 4,42-4,15 (m, 6H), 3,95 (s, 6H), 3,86 (dd, J = 9,5; 3,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 9,4; 5,4 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 1,86 (t, J = 5,2 Hz, 4H).
Ejemplo 677	7,4	3,7	5,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,41 (brs, 1H), 6,21 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 16,6; 10,2 Hz, 1H), 5,71 (brs, 1H), 5,53 (dd, J = 10,3; 3,5 Hz, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,28-3,96 (m, 7H), 3,88 (s, 6H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,29 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H).
Ejemplo 678	6,5	13,3	16,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,82-4,69 (m, 2H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,87-3,76 (m, 7H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H).
Ejemplo 686	8,2	5,4	8,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,88-3,67 (m, 10H).
Ejemplo 687	6,3	6,9	10,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,03 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,47 (brs, 1H), 6,25 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 16,9; 10,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,78 (brs, 1H), 4,23 (dd, J = 9,5; 6,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,92-3,81 (m, 9H), 3,81-3,77 (m, 1H).
Ejemplo 690	8,0	8,4	12,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,98 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 17,1; 1,3 Hz, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,63 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,94-3,85 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 9,4; 5,0 Hz, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 1,23 (dd, J = 6,3; 2,2 Hz, 6H).
Ejemplo 693	5,6	1,3	2,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (dd, J = 9,5; 3,5 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 14,4; 5,1 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H).
Ejemplo 694	4,8	10,0	12,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 6,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 704	8,5	17,2	20,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (brs, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,25 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 16,8; 10,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,69 (brs, 1H), 4,55 (brs, 1H), 4,46-4,23 (m, 5H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).
Ejemplo 715	62,7	1917,5	1917,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,71 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9; 9,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 7H), 3,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H).
Ejemplo 723	78,5	338,1	1211,5	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 17,1; 2,2 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,1; 2,1 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 (s, 6H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H).
Ejemplo 730	115,0	164	194	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,81 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,78 (s, 3H).
Ejemplo 752	990,9	1712	2631	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 16,8; 1,4 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 9,8; 6,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,3; 7,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 9,2; 6,9 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 4,6 Hz, 3H).
Ejemplo 753	19	130	212	RMN- ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,22 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,19 (dd, J = 17,1; 9,9 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 17,1; 2,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 9,9; 2,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,17 (dd, J = 9,3; 6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H).
Ejemplo 754	13,6	18,0	54,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,06 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9; 1,5 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,0; 10,4 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 10,3; 1,5 Hz, 1H), 4,91 (brs, 1H), 4,79 (t, J = 6,5, 1H), 4,59 (q, J = 7,0, 2H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,93-3,68 (m, 2H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
Ejemplo 755	43,0	NT	NT	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58-6,49 (m, 3H), 6,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,10 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 6,04-5,83 (m, 2H), 5,48 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,63 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,68 (s, 7H).
Ejemplo 756	20,2	19	31	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,10 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 16,9; 1,4 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,63 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,89-4,78 (m, 2H), 4,45 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 9,5; 4,8 Hz, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H).
Ejemplo 758	5,9	5,8	9,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,20 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,03-5,91 (m, 2H), 5,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,25-4,05 (m, 3H), 4,25-4,12 (m, 3H), 3,97-3,80 (m, 10H), 3,68 (s, 3H).
Ejemplo 759	5,7	42,2	61,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35-6,09 (m, 2H), 5,94 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 5,00 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

				4,01-3,85 (m, 12H), 3,67 (d, J = 14,5 Hz, 2H).
Ejemplo 760	2,9	5,5	6,7	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,42-6,21 (m, 1H), 6,14 (t, J = 18,1 Hz, 1H), 6,00-5,78 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,49 (dd, J = 29,1; 10,3 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 3H).
Ejemplo 761	14,3	20,7	51,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H).
Ejemplo 762	5,2	3,2	4,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 16,9; 10,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,10 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 6H), 3,86 (dd, J = 9,6; 4,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 9,4; 5,8 Hz, 1H), 3,23 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H).
Ejemplo 763	7,9	7,8	11,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 23,9; 17,1 Hz, 2H), 5,63 (dd, J = 19,8; 10,3 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,1; 7,2 Hz, 3H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,97 (d, J = 2,0 Hz, 8H), 3,85 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,75 (s, 1H), 2,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,93 (s, 1H).
Ejemplo 764	7,0	49,4	60,4	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1H), 6,84 (brs, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,39 (brs, 1H), 6,08 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,81 (p, J = 6,6; 5,6 Hz, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,71 (dd, J = 9,2; 5,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H).
Ejemplo 765	158	420,8	656,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,08-5,91 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,24 (ddd, J = 23,7; 9,4; 5,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (dd, J = 9,8; 3,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,2; 5,5 Hz, 1H).
Ejemplo 766	8,3	19,8	27,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,33 (brs, 1H), 6,12 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,48 (dd, J = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H).
Ejemplo 767	7	23,9	45,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (brs, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,96 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,80 (brs, 1H), 5,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,88 (s, 1H), 3,75 (dd, J = 9,3; 5,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ejemplo 768	4	9,9	12,5	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 17,0; 1,3 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 10,3; 1,3 Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 5H), 4,23 (dd, J = 9,5; 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,81 (ddd, J = 19,8; 9,5; 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 769	3,7	8,4	10,0	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,34 (brs, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 17,1; 10,1 Hz, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 4,87-4,70 (m, 4H), 4,63 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 2H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 4,23-4,10 (m, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H).
Ejemplo 770	2413,9	>10000	>10000	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,78 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 5,93 (dd, <i>J</i> = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,84 (brs, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 4,91-4,88 (m, 2H), 4,31-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H).
Ejemplo 771	7,9	25,5	32,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (brs, 1H), 6,20 (dd, <i>J</i> = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 5,97 (dd, <i>J</i> = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,55 (dd, <i>J</i> = 10,3; 1,5 Hz, 1H), 4,94-4,86 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,88 (dd, <i>J</i> = 9,8; 3,2 Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H).
Ejemplo 772	2,9	6,8	8,1	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,57 (brs, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,85 (brs, 1H), 5,53 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 4,87-4,66 (m, 2H), 4,53-4,23 (m, 4H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,82-3,69 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).
Ejemplo 773	1,8	2,0	2,3	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,66 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (brs, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 16,9; 12,4 Hz, 1H), 5,96 (dd, <i>J</i> = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,82 (brs, 1H), 5,50 (dd, <i>J</i> = 20,2; 10,3 Hz, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,19-3,77 (m, 5H), 3,90 (s, 6H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 23,8 Hz, 3H).
Ejemplo 774	3,2	6,9	8,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (brs, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 17,0; 1,5 Hz, 1H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 5,96 (brs, 1H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,82-4,72 (m, 2H), 4,57 (brs, 4H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 9,4; 3,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 9,4; 5,0 Hz, 1H), 2,42 (p, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H).
Ejemplo 775	8,9	20,8	27,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,25 (dd, <i>J</i> = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,02 (dd, <i>J</i> = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,60 (dd, <i>J</i> = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,73 (brs, 1H), 4,56 (brs, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,39-4,22 (m, 4H), 4,05 (dd, <i>J</i> = 12,0; 4,5 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 11,9; 1,6 Hz, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H).
Ejemplo 776	4,9	7,9	9,4	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,38 (brs, 1H), 6,23 (dd, <i>J</i> = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,03 (dd, <i>J</i> = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,80 (brs, 1H), 5,61 (dd, <i>J</i> = 10,3; 1,4 Hz, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 6H), 3,91 (s, 6H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,76 (dd, <i>J</i> = 9,3; 5,7 Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 4H), 1,86 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 4H).
Ejemplo 777	NT	650,8	660	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 6,86-6,81 (m, 3H), 6,45 (brs, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 6,06 (brs, 1H), 5,86 (dd, <i>J</i> = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,67 (brs, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 4,98-4,68 (m, 2H), 4,28-4,07 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,67 (dd, <i>J</i> = 9,2; 6,0 Hz, 1H), 3,08 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H).
Ejemplo 778	NT	9,5	11,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,29 (brs, 1H), 6,11 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 5,81 (m, 2H), 5,45 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 5,07-4,84 (m, 2H), 4,55-4,40 (m,

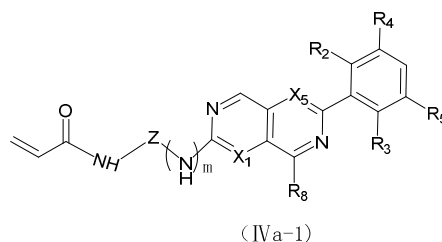
				1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,05-3,75 (m, 3H), 3,95 (s, 6H), 3,91-3,71 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).
Ejemplo 779	NT	7,5	8,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (brs, 1H), 6,11 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,79 (brs, 1H), 5,45 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,01-4,75 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 6H), 3,94-4,80 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,53 (s, 3H).
Ejemplo 786	17,0	38,4	47,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9; 1,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 10,4; 1,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,75 (dd, J = 12,0; 1,7 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,91 (m, 2H).
Ejemplo 787	45,0	86,0	102,8	RMN- ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 6,90 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 17,1; 1,9 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 10,2; 1,9 Hz, 1H), 4,24 (dt, J = 12,4; 4,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,9; 4,4 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,78 (dd, J = 12,0; 2,0 Hz, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 1H), 2,06 (qd, J = 12,5; 4,8 Hz, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,46-1,26 (m, 5H).
Ejemplo 789	7,8	12,6	15,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (brs, 1H), 6,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,9; 1,3 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,19-3,76 (m, 11H), 3,97 (s, 6H), 3,63 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,32-1,75 (m, 2H).
Ejemplo 790	8,5	11,4	13,6	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 17,1; 1,4 Hz, 1H), 6,04 (brs, 1H), 6,01 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 4,62-4,31 (m, 4H), 4,22-3,95 (m, 4H), 3,92 (s, 6H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).
Ejemplo 791	3,7	6,4	8,4	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 5,98 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 10,3; 1,3 Hz, 1H), 4,80 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 4,68 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,9; 4,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,76 (dd, J = 11,9; 1,6 Hz, 1H), 3,62 (td, J = 12,0; 2,5 Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H).
Ejemplo 792	3,1	4,8	6,2	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,91 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,9; 1,5 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 17,0; 10,2 Hz, 1H), 6,02 (brs, 1H), 5,61 (dd, J = 10,3; 1,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48-4,36 (m, 3H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 11,9; 4,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,74 (dd, J = 11,8; 1,6 Hz, 1H), 3,61 (td, J = 12,0; 2,5 Hz, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H).
Ejemplo 793	5,3	7,9	9,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (brs, 1H), 6,23 (dd, J = 17,0; 1,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 17,1; 10,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 3H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,75 (dd, J = 11,8; 1,6 Hz, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).
Ejemplo 794	4,8	5,5	6,9	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,36 (brs, 1H), 6,26-

				6,15 (m, 1H), 6,05-5,90 (m, 2H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 4,23-3,80 (m, 7H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,34 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H).
Ejemplo 795	7,5	9,5	11,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,69 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 17,0; 1,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 17,0; 10,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,54-4,15 (m, 4H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,77 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 4H).
Ejemplo 796	23,0	38,0	47,8	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,20 (dd, J = 17,0; 1,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,93 (dd, J = 16,9; 10,3 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,2; 1,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,17 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,73 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,59 (td, J = 11,9; 2,6 Hz, 1H), 3,22 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H).
BLU-9931	24,7	549	1362	
BLU-554	18,0	22	126	
Nota	"NT", es decir, "no evaluado", significa que no se evalúa el compuesto. BLU-9931 y BLU-554 son compuestos positivos.			

Puede observarse a partir de los datos sobre la actividad enzimática de los compuestos de los ejemplos específicos que los compuestos de la presente invención presentan un fuerte efecto inhibidor sobre la actividad de la quinasa FGFR4. Puede observarse a partir de los datos sobre la actividad celular de los compuestos de los ejemplos específicos que los compuestos de la presente invención presentan un fuerte efecto inhibidor sobre la actividad proliferativa de las células HuH-7 que presentan una alta expresión de FGFR4.

REIVINDICACIONES

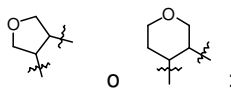
1. Un compuesto de la fórmula (IVa-1), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que X₅ es -CH- o N;

5 m es 1 o 0;

Z es



R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, Cl, F, hidroxilo, metilo, isopropilo, ciclopropilo, 3-oxaciclobutilo, trifluorometilo, trideuterometilo y -O-R₁₁,

10 o R₂ y R₄, R₃ y R₅ se toman junto con los átomos de carbono unidos directamente para formar un heterociclilo de 5-8 miembros y el heteroátomo es N u O;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -C₀₋₈-S(O)_rR₁₀, -C₀₋₈-P(O)(R₁₀)₂, -C₀₋₈-O-R₁₁, -C₀₋₈-C(O)OR₁₁, -C₀₋₈-C(O)R₁₂, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₂, -C₀₋₈-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₈-C(O)NR₁₃R₁₄, -C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)R₁₂ y -C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁,

además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5-8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₀, -C₀₋₄-O-R₁₁, -C₀₋₄-C(O)OR₁₁, -C₀₋₄-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-C(O)NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)R₁₂ y -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁, aún además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 3-8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5-8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₀, -C₀₋₄-O-R₁₁, -C₀₋₄-C(O)OR₁₁, -C₀₋₄-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-C(O)NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)R₁₂ y -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁;

25 X₁ es -CH- o N;

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, haloalquilo C₁₋₈, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, amino, monoalquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈ y alcanoilamino C₁₋₈;

30 R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₈, amino, monoalquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, =O o hidroxilo;

35 R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, heterociciloxi de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, ariloxi C₅₋₁₀ y heteroariloxi de 5-10 miembros; además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₈, amino, monoalquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, =O o hidroxilo;

R₁₃ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros,

alquilsulfonilo C₁₋₈ y alcanilo C₁₋₈, o bien R₁₃ y R₁₄ se toman junto con el átomo de nitrógeno unido directamente para formar un heterociclilo de 4-10 miembros.

5 10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, alquilsulfonilo C₁₋₈, alquilsulfonilamino C₁₋₈, amino, monoalquilamino C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₈, =O o hidroxilo;

res 0, 1 o 2;

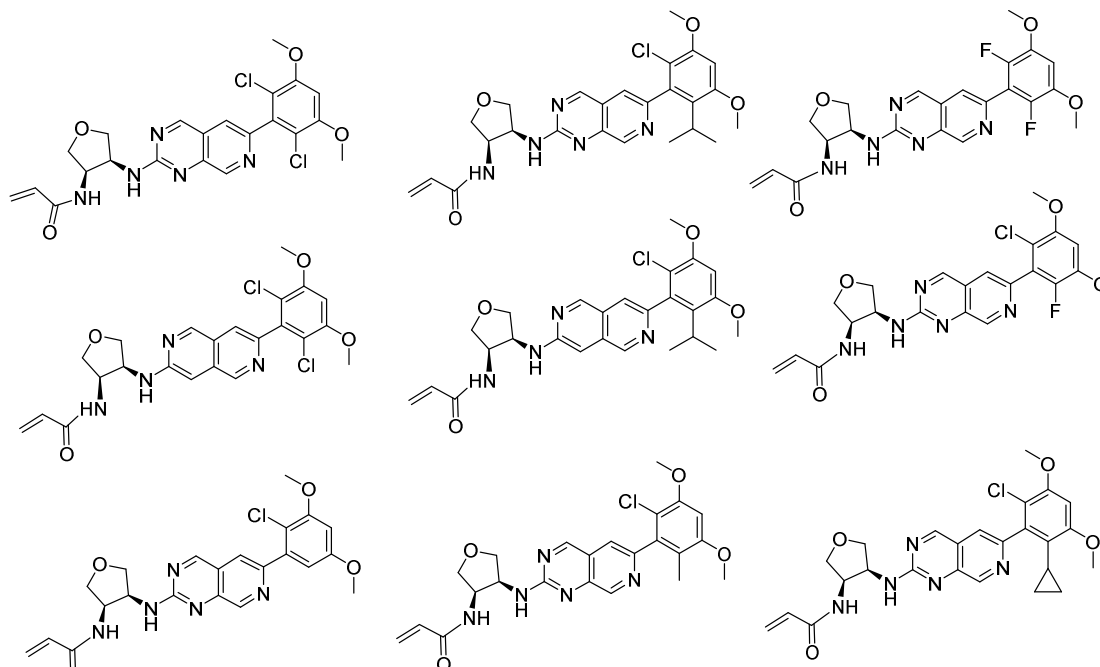
en el que, cicloalquilo se refiere a un sustituyente de hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado.

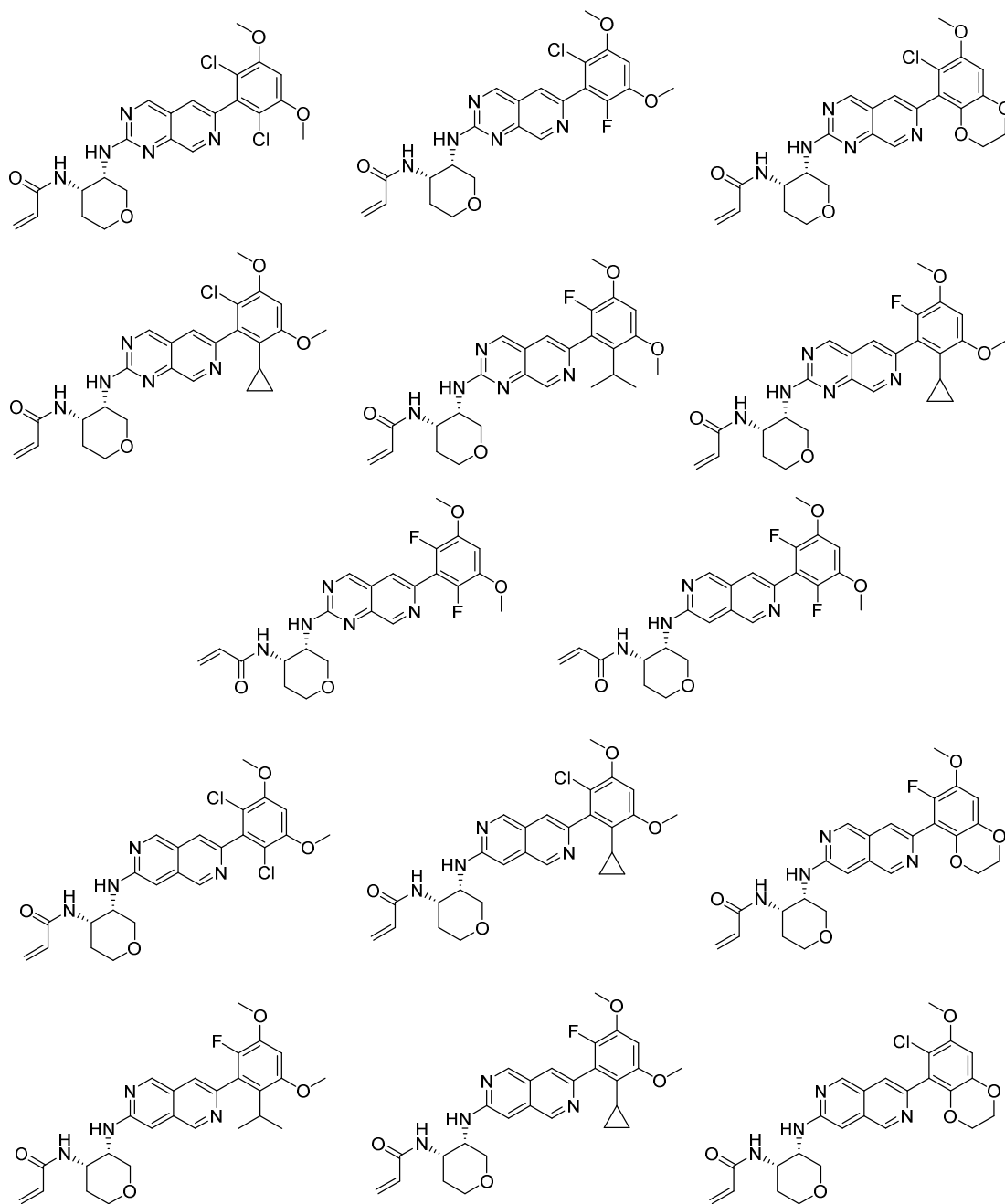
10 2. El compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que,

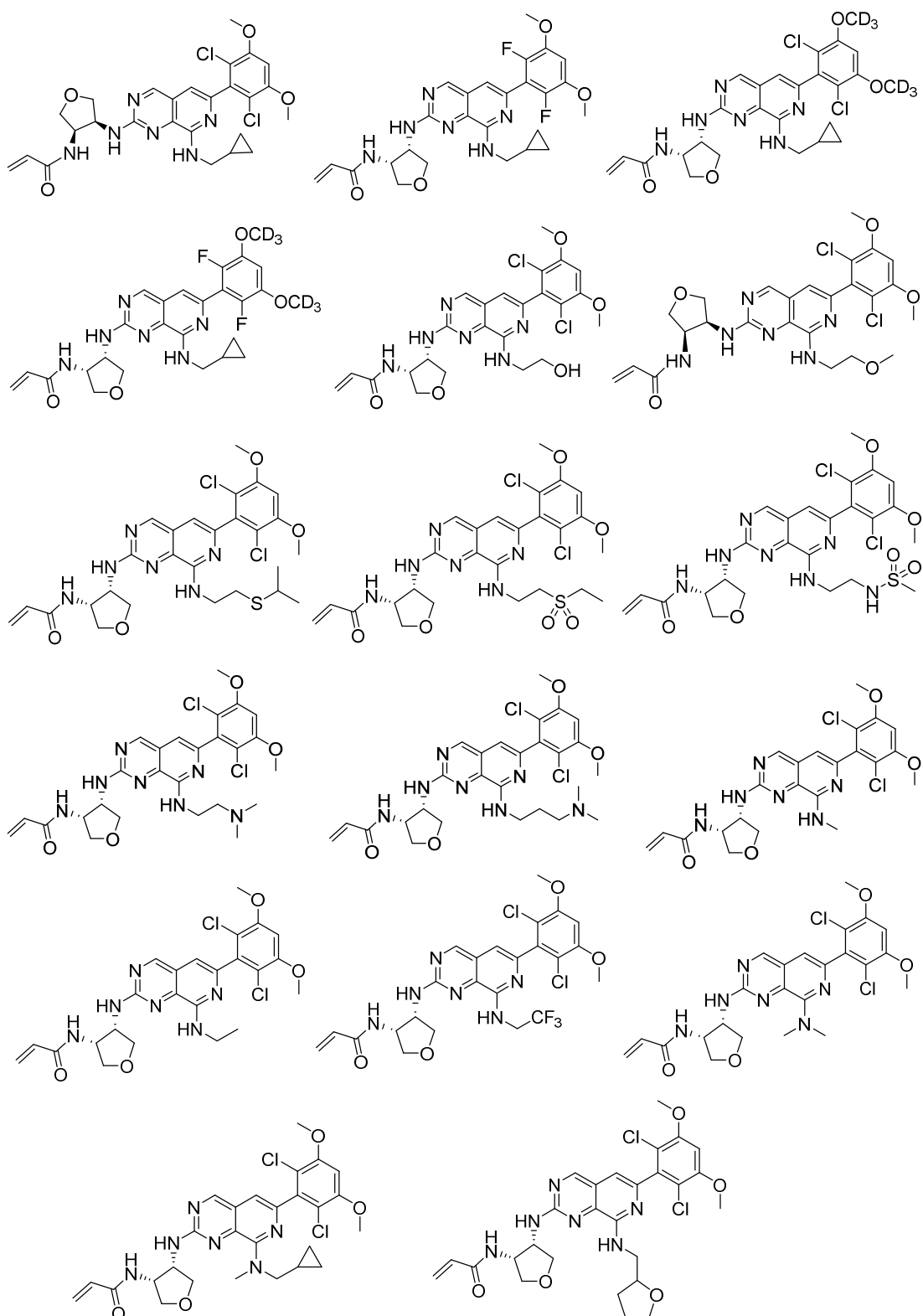
R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, deuterio, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, -C₀₋₈-O-R₁₁, -C₀₋₈-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)R₁₂ y -C₀₋₈-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁;

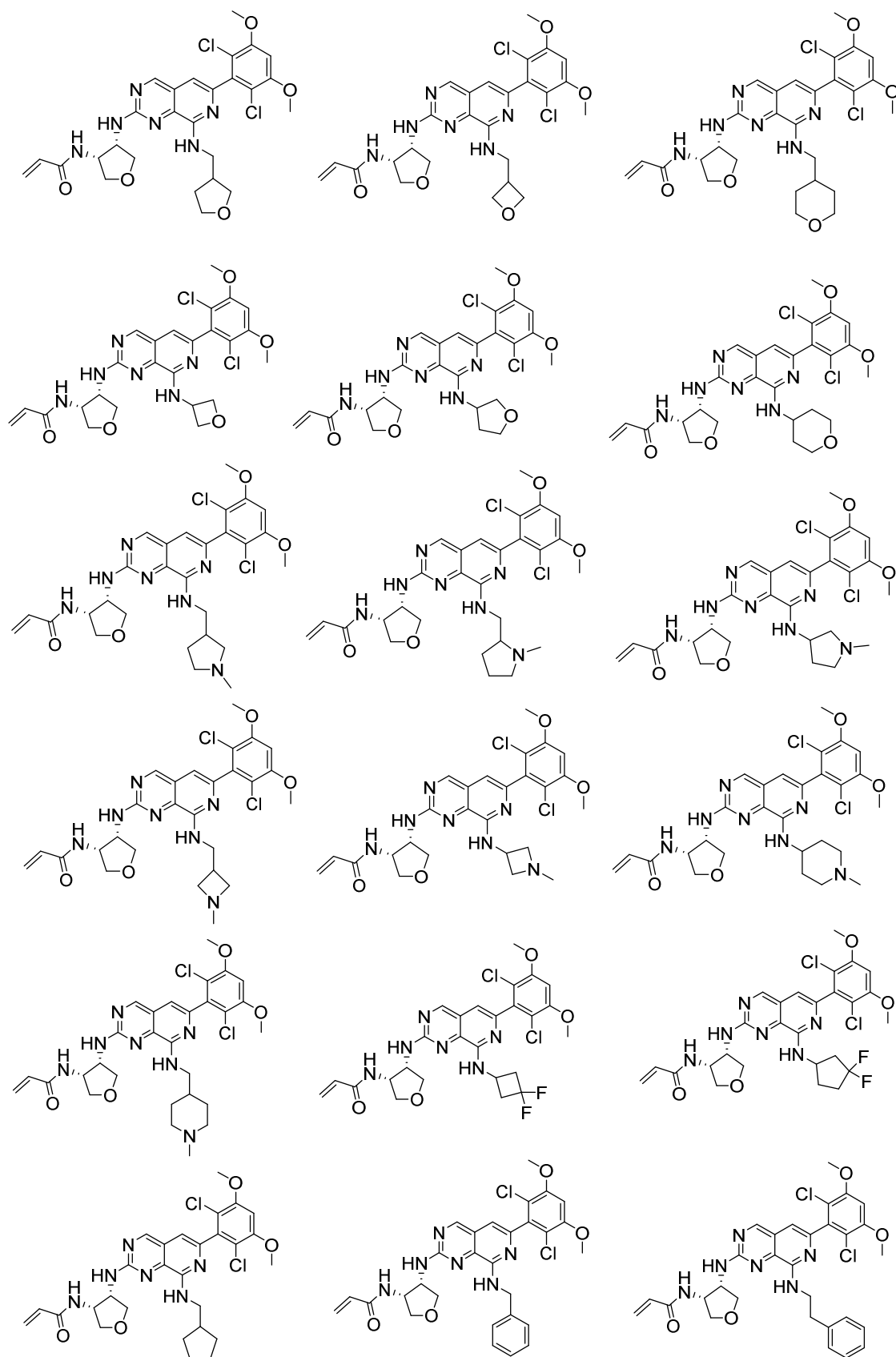
15 además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
cicloalquilo C₃₋₆, heterocicilo de 3-8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5-8 miembros, -C₀₋₄-S(O)_rR₁₀, -C₀₋₄-O-R₁₁, -C₀₋₄-
C(O)OR₁₁, -C₀₋₄-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-C(O)NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)R₁₂ y -C₀₋₄-N(R₁₃)-
C(O)OR₁₁; aún además, los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
20 seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, azido, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo
C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicilo de 3-8 miembros, arilo C₅₋₈, heteroarilo de 5-8 miembros, -C₀₋₄-
S(O)_rR₁₀, -C₀₋₄-O-R₁₁, -C₀₋₄-C(O)OR₁₁, -C₀₋₄-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-O-C(O)R₁₂, -C₀₋₄-NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-C(O)NR₁₃R₁₄, -C₀₋₄-N(R₁₃)-
C(O)R₁₂ y -C₀₋₄-N(R₁₃)-C(O)OR₁₁.

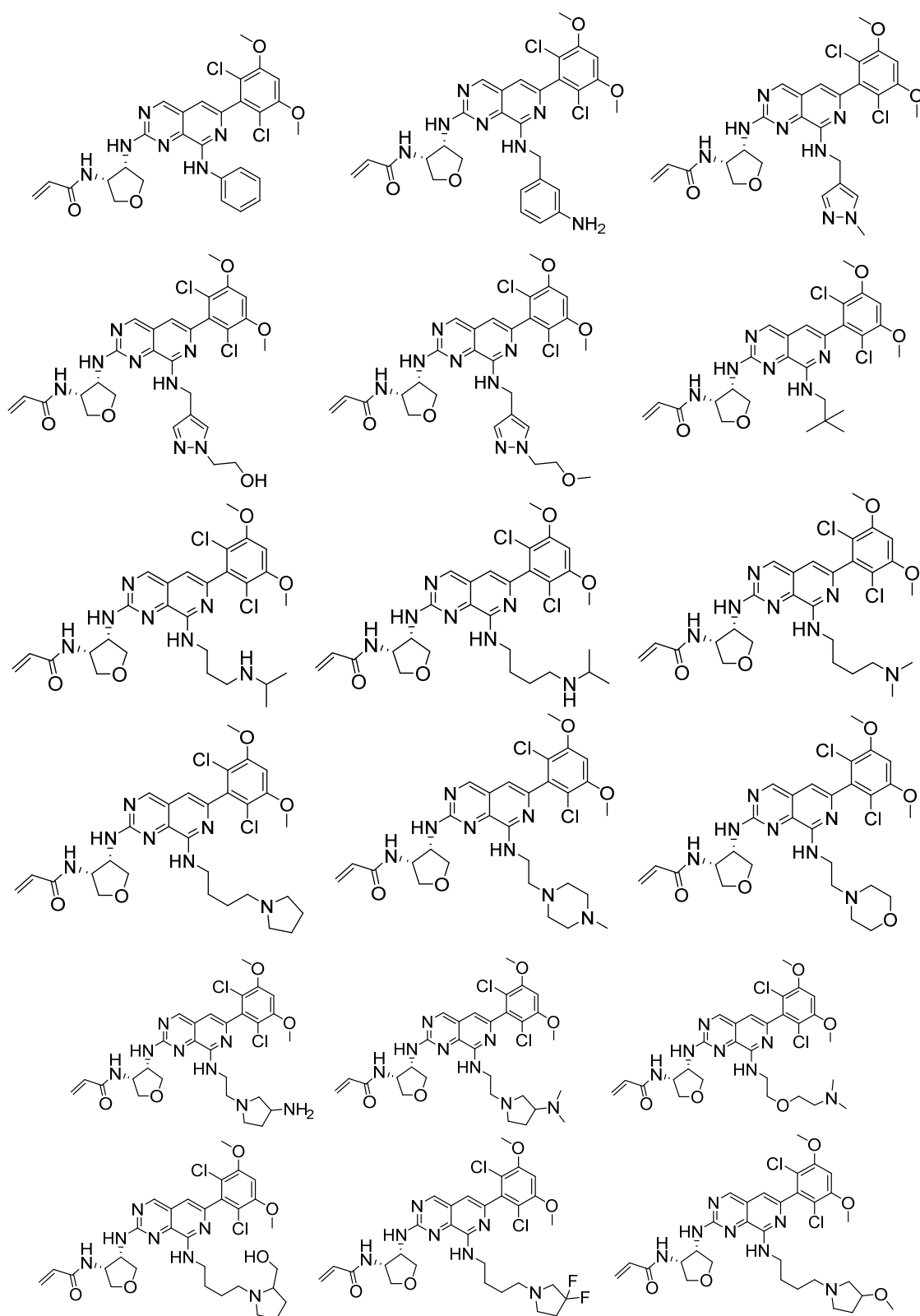
25 3. El compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

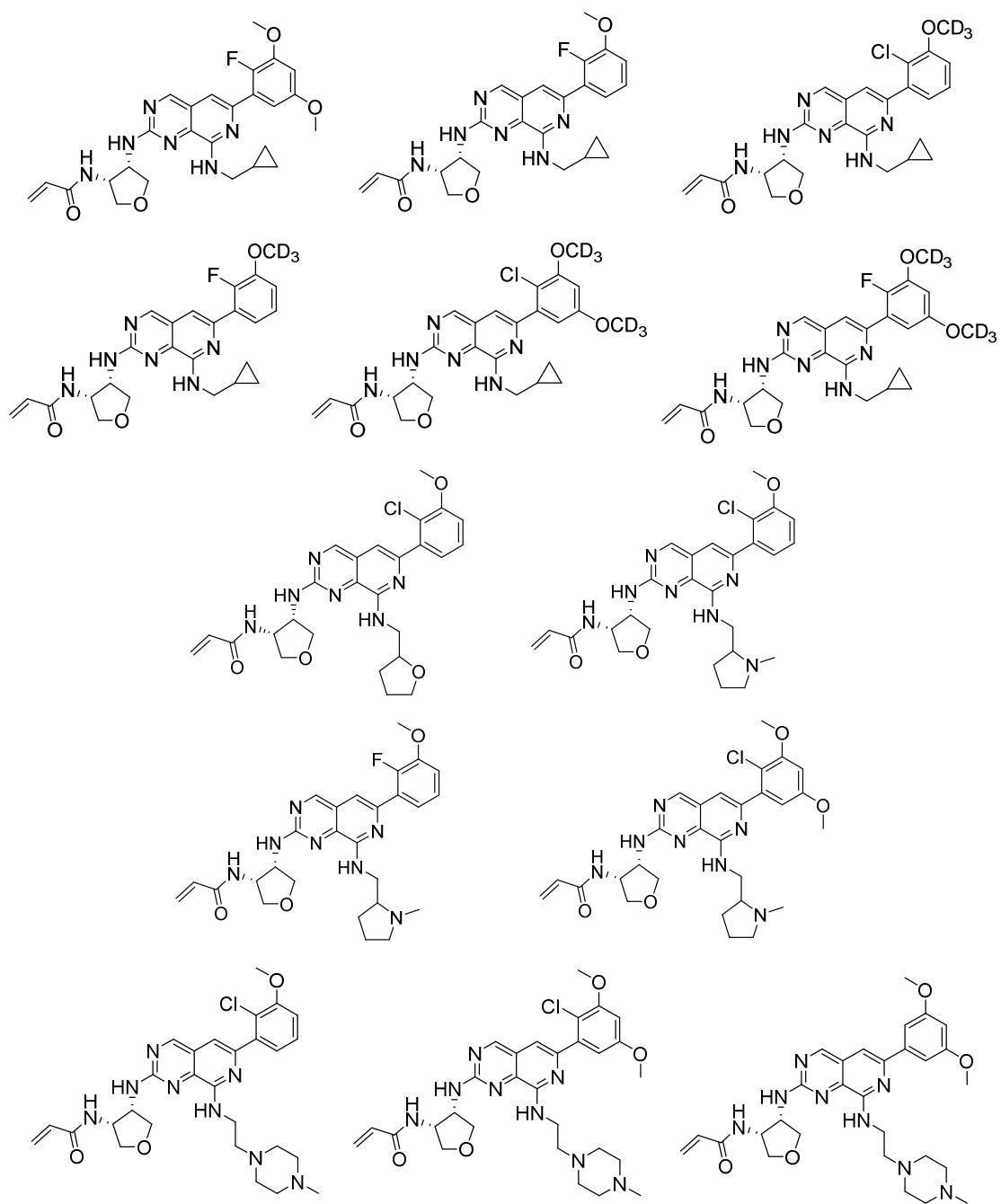


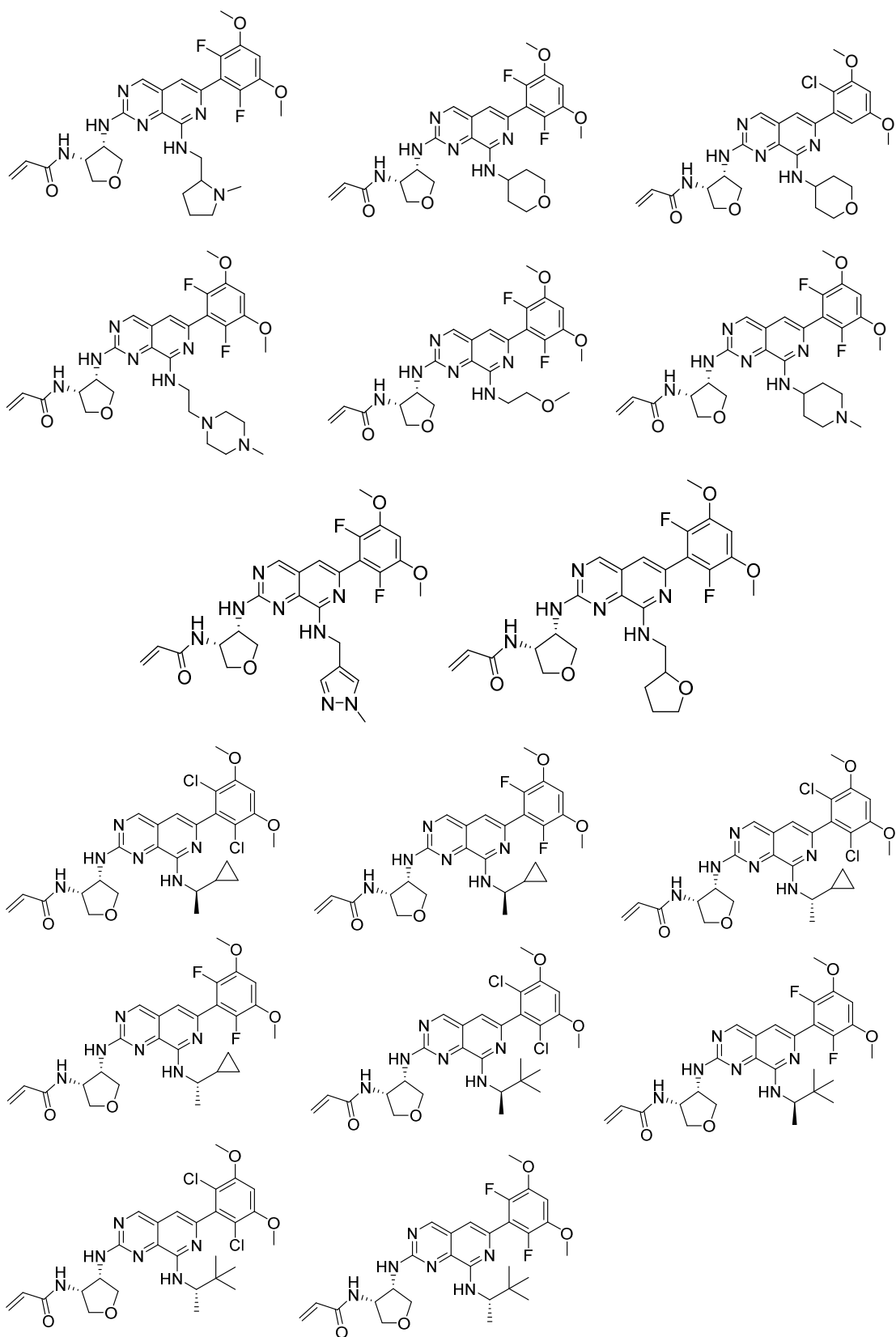


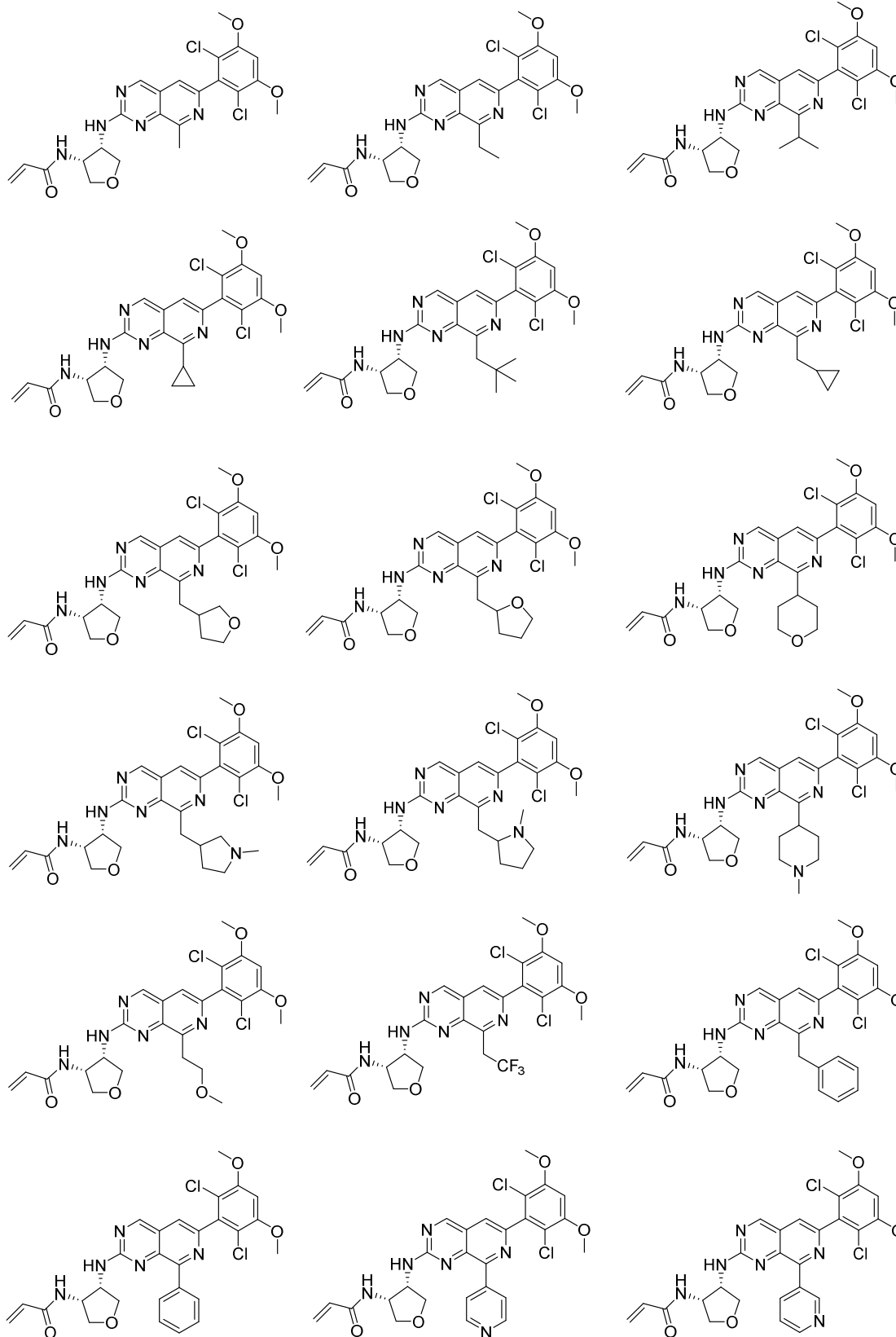


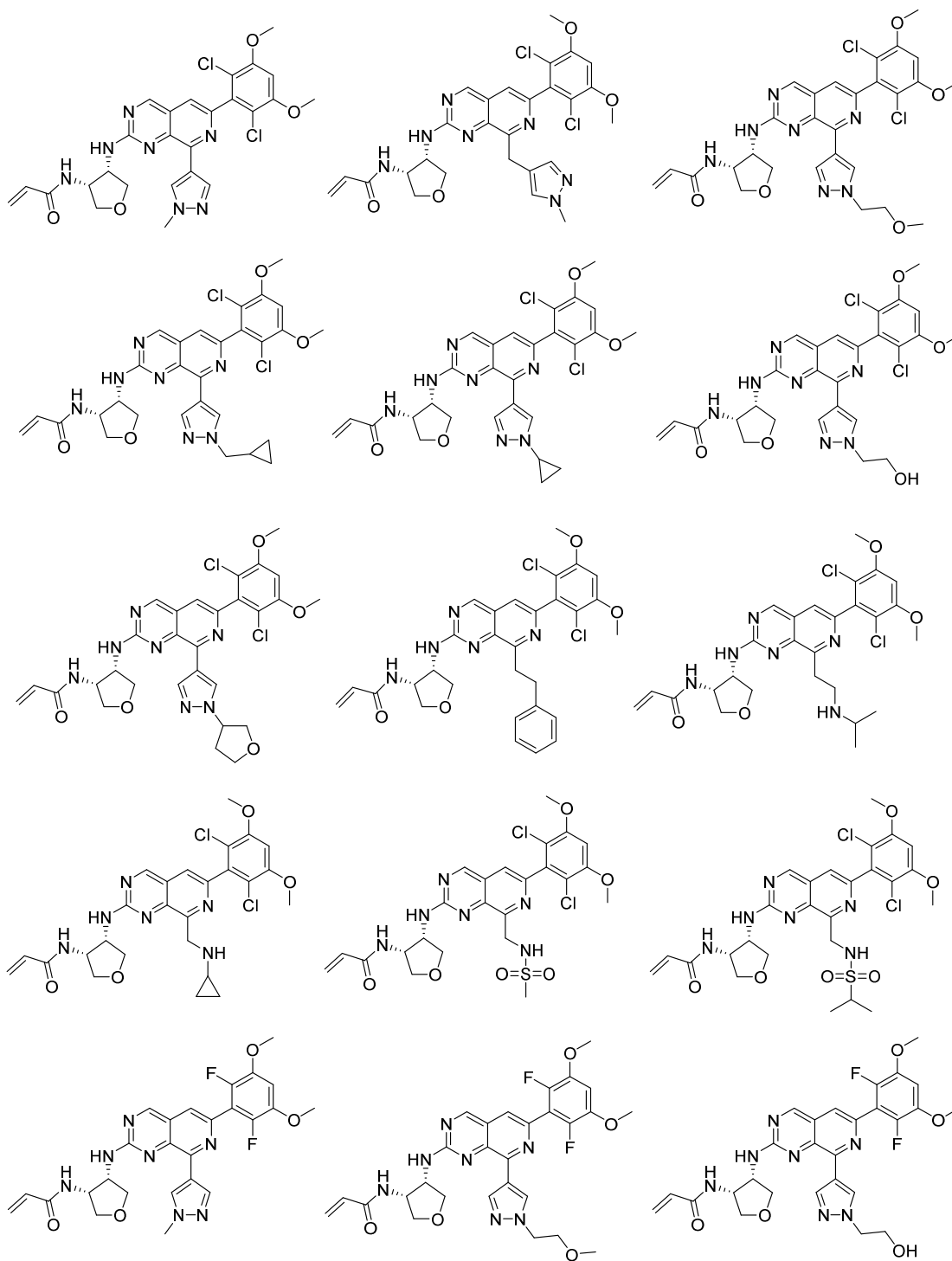


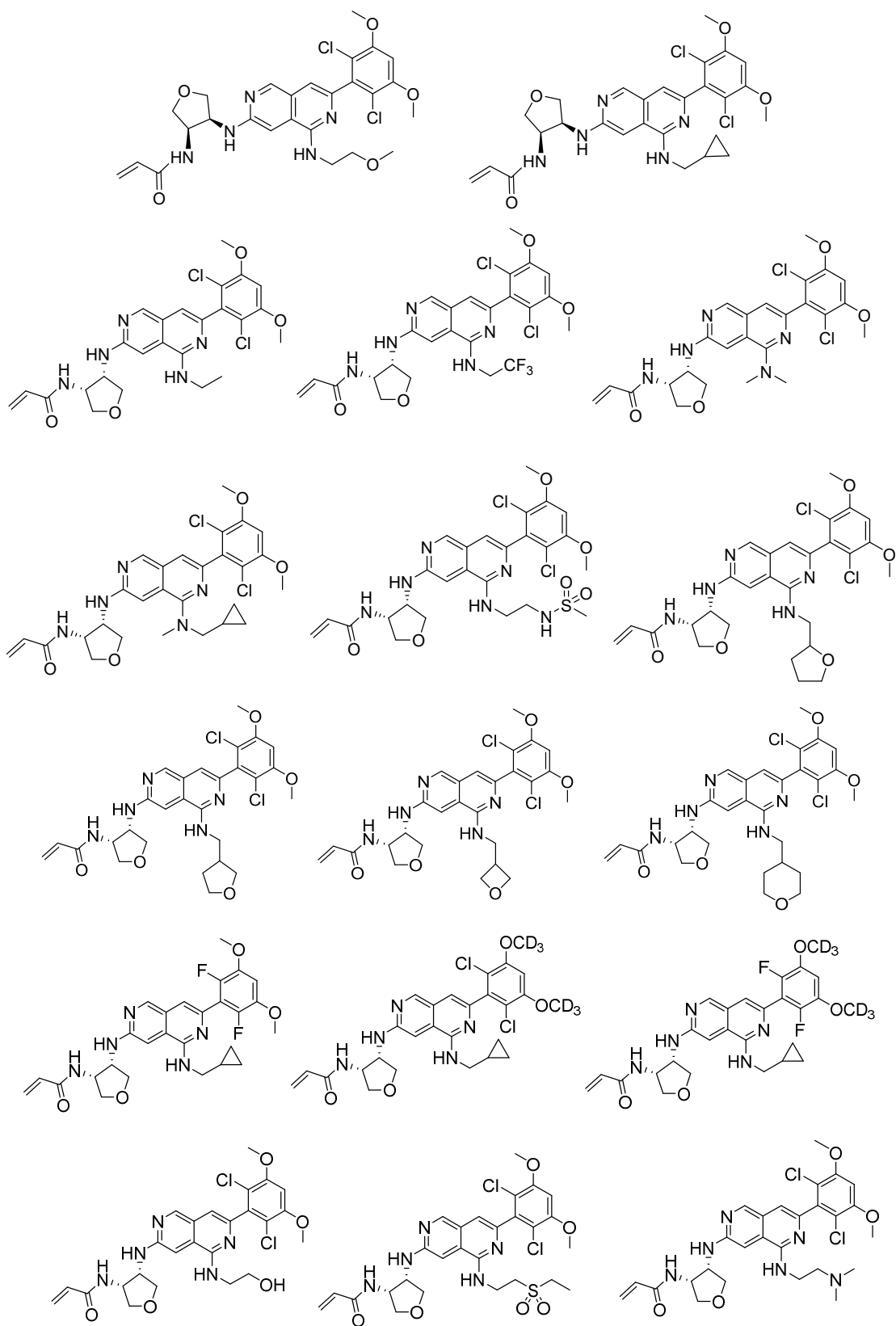


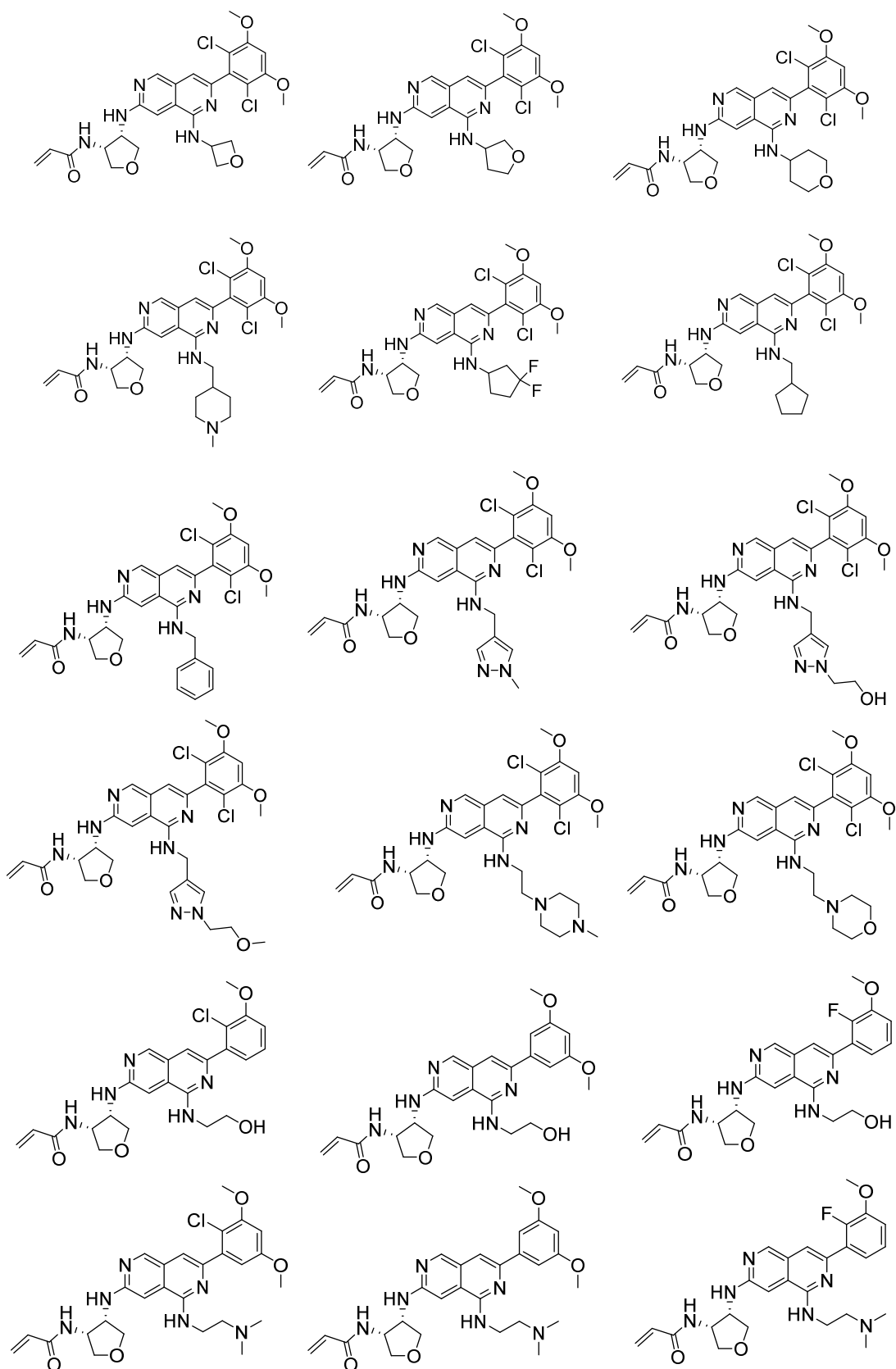


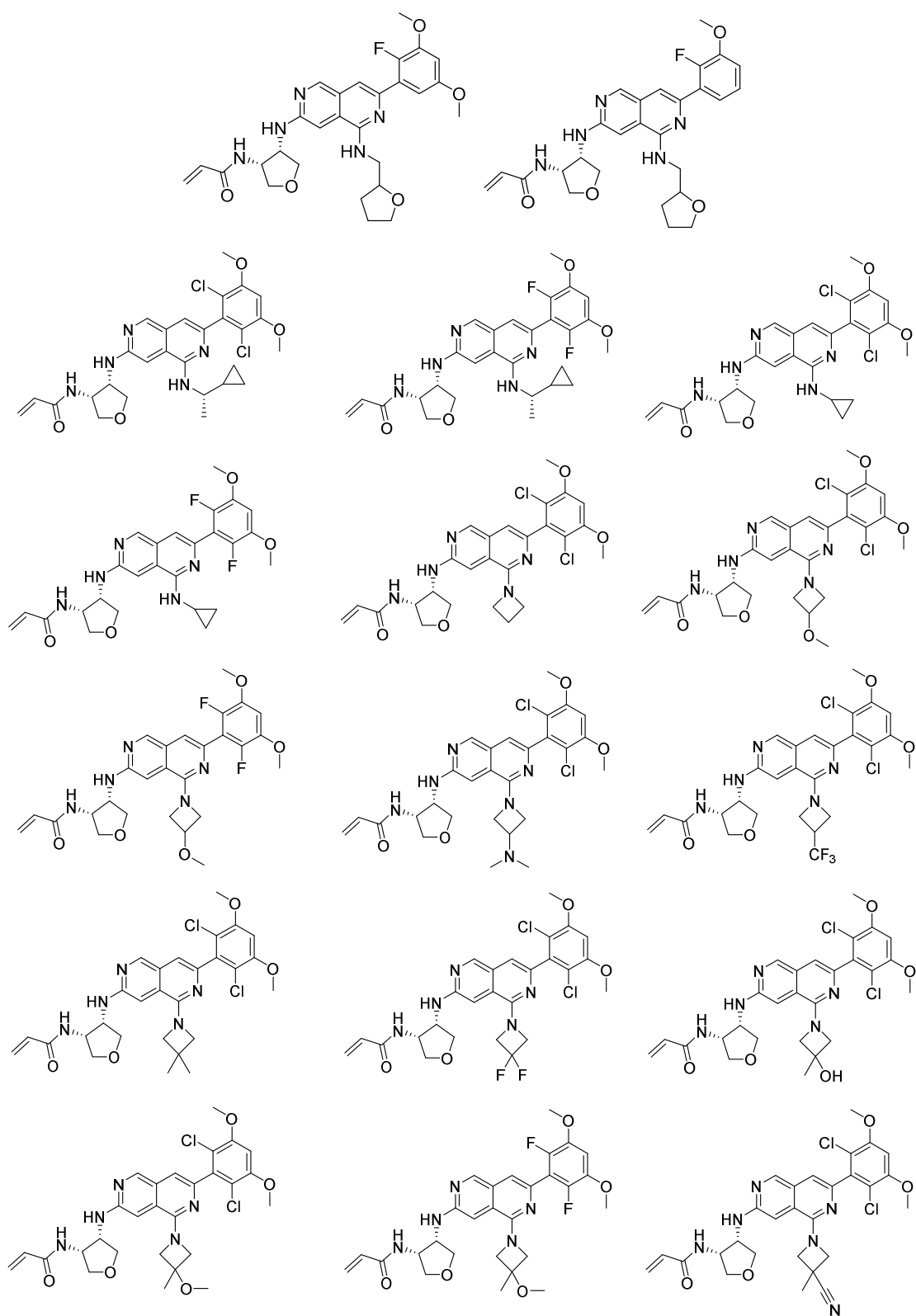


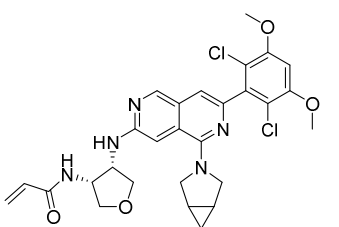
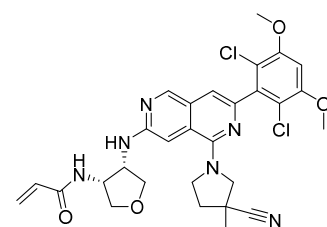
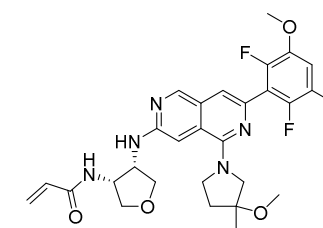
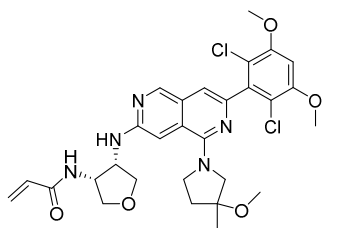
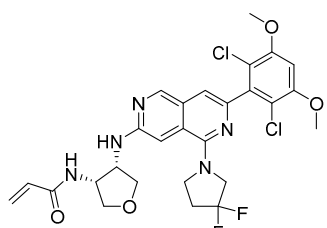
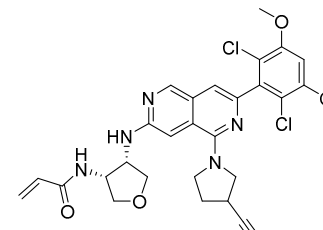
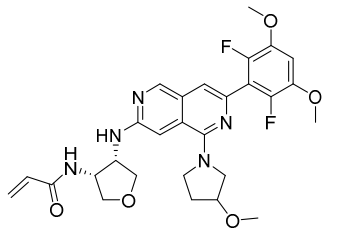
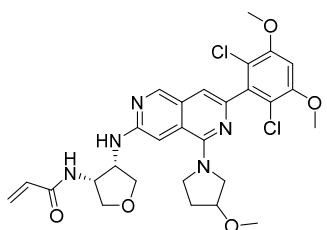
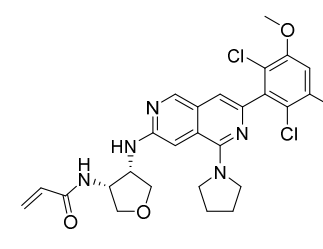
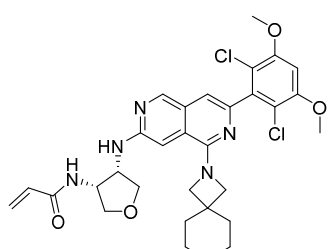
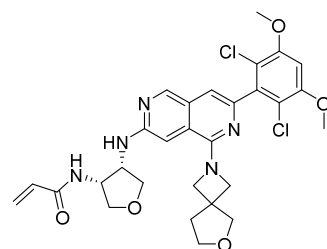
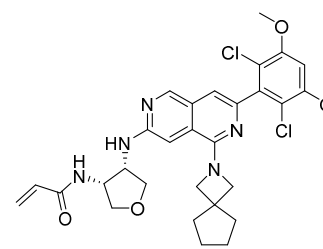
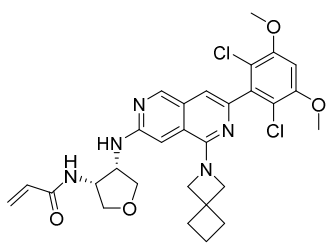
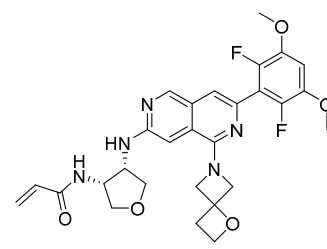
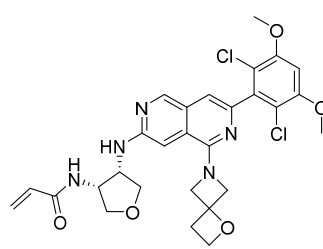
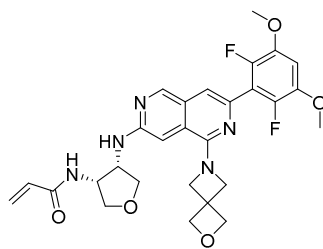
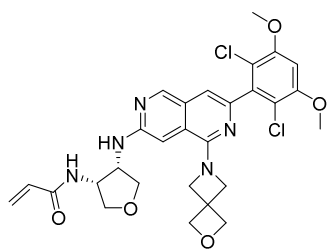


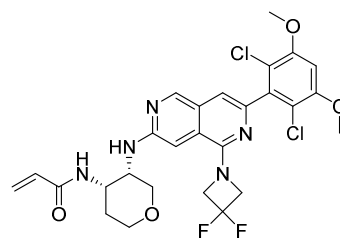
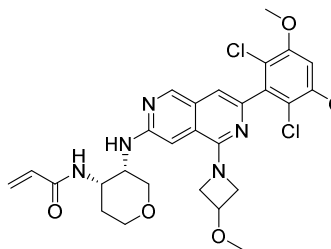
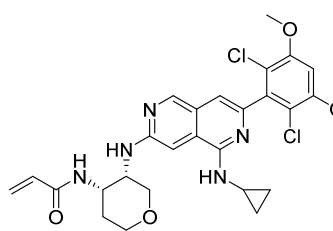
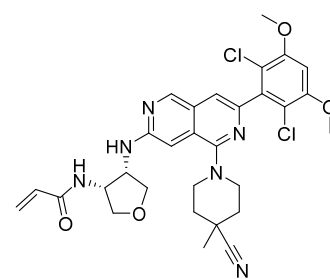
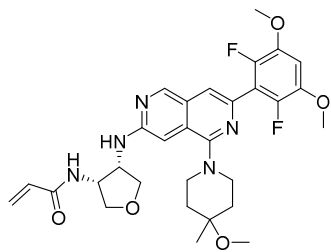
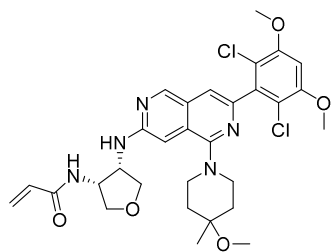
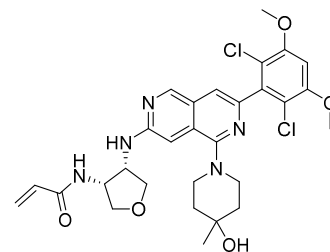
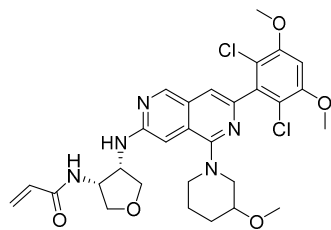
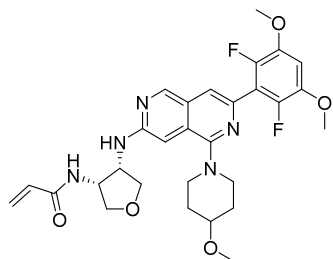
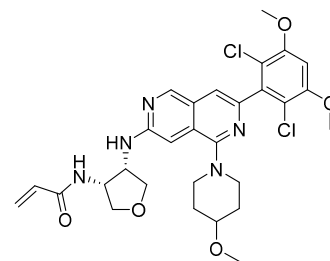
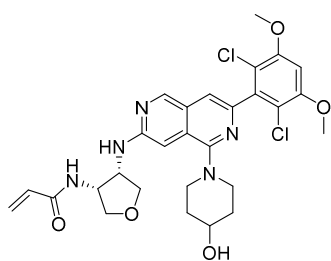
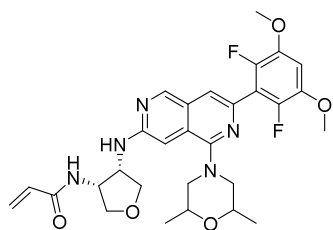
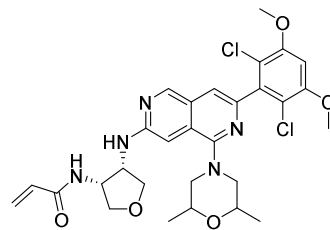
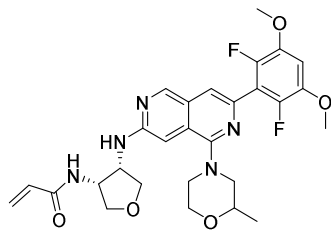
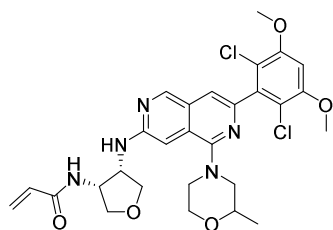
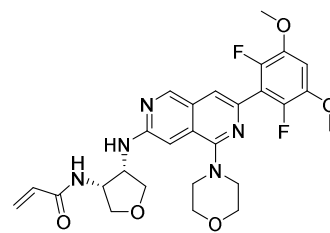
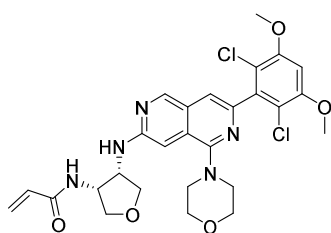
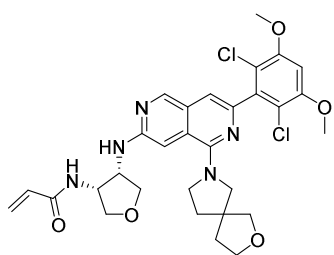


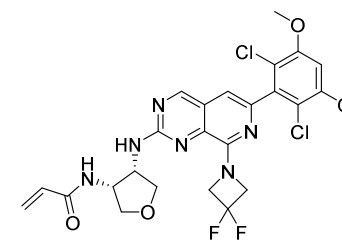
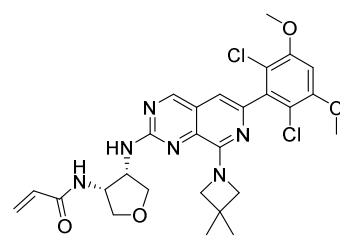
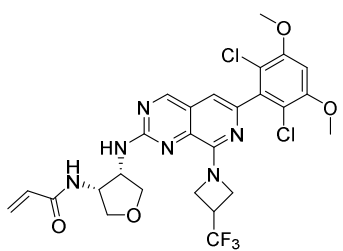
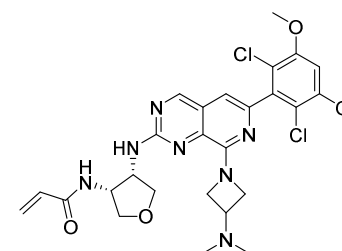
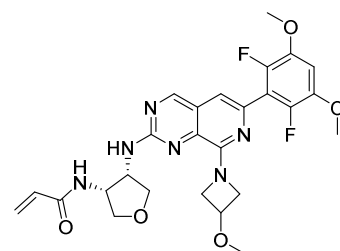
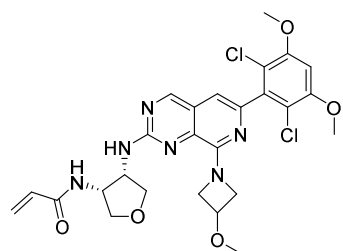
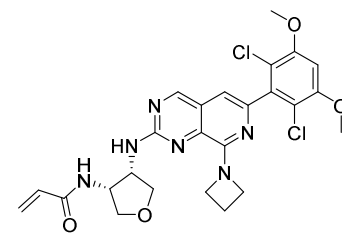
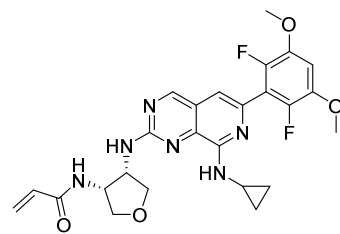
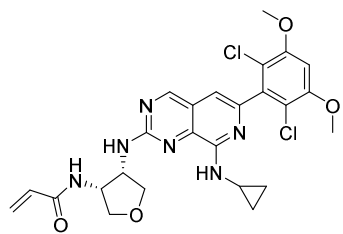
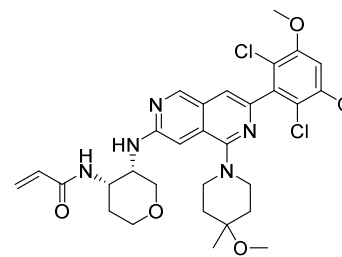
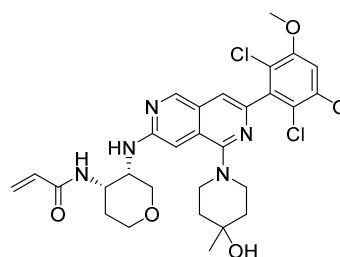
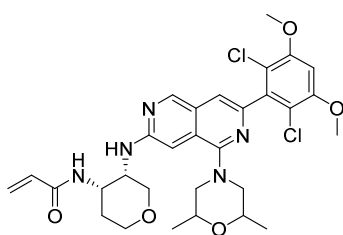
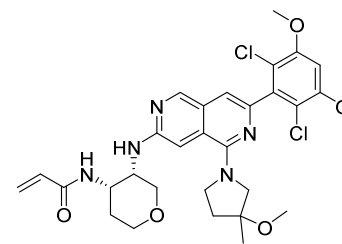
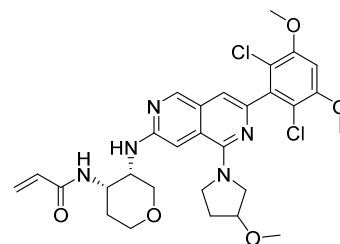
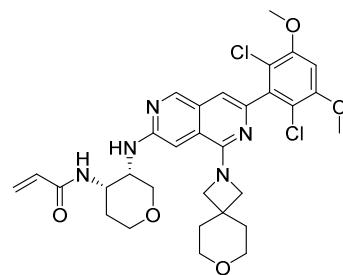
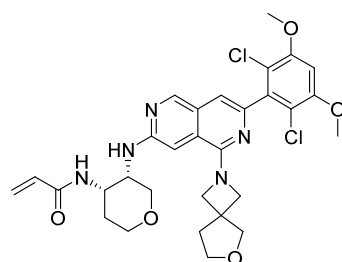
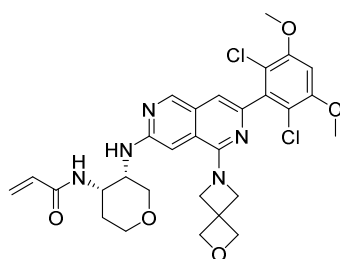
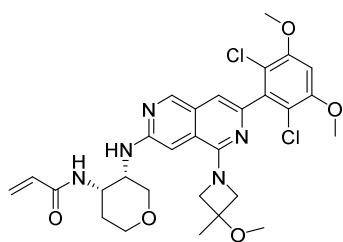


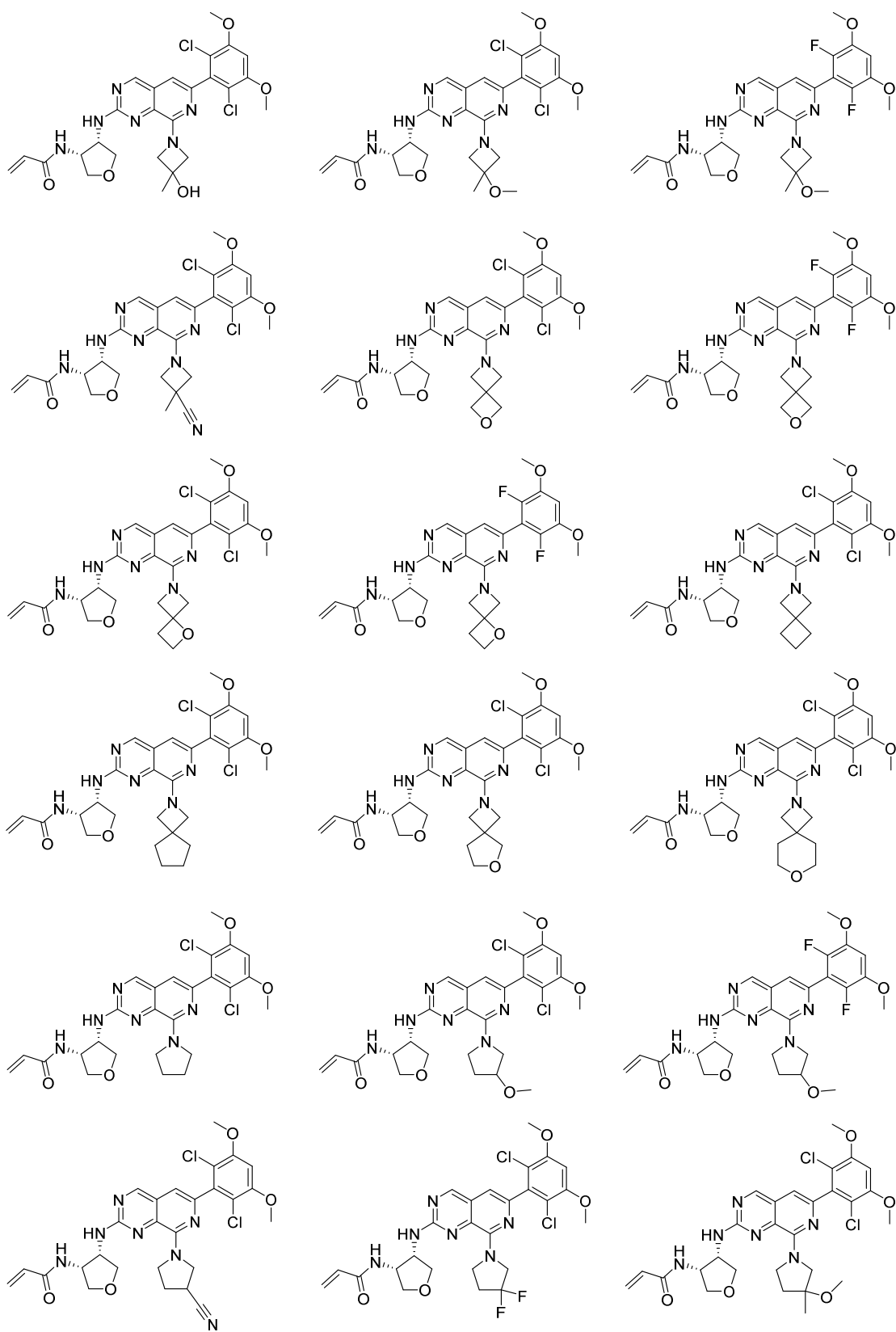


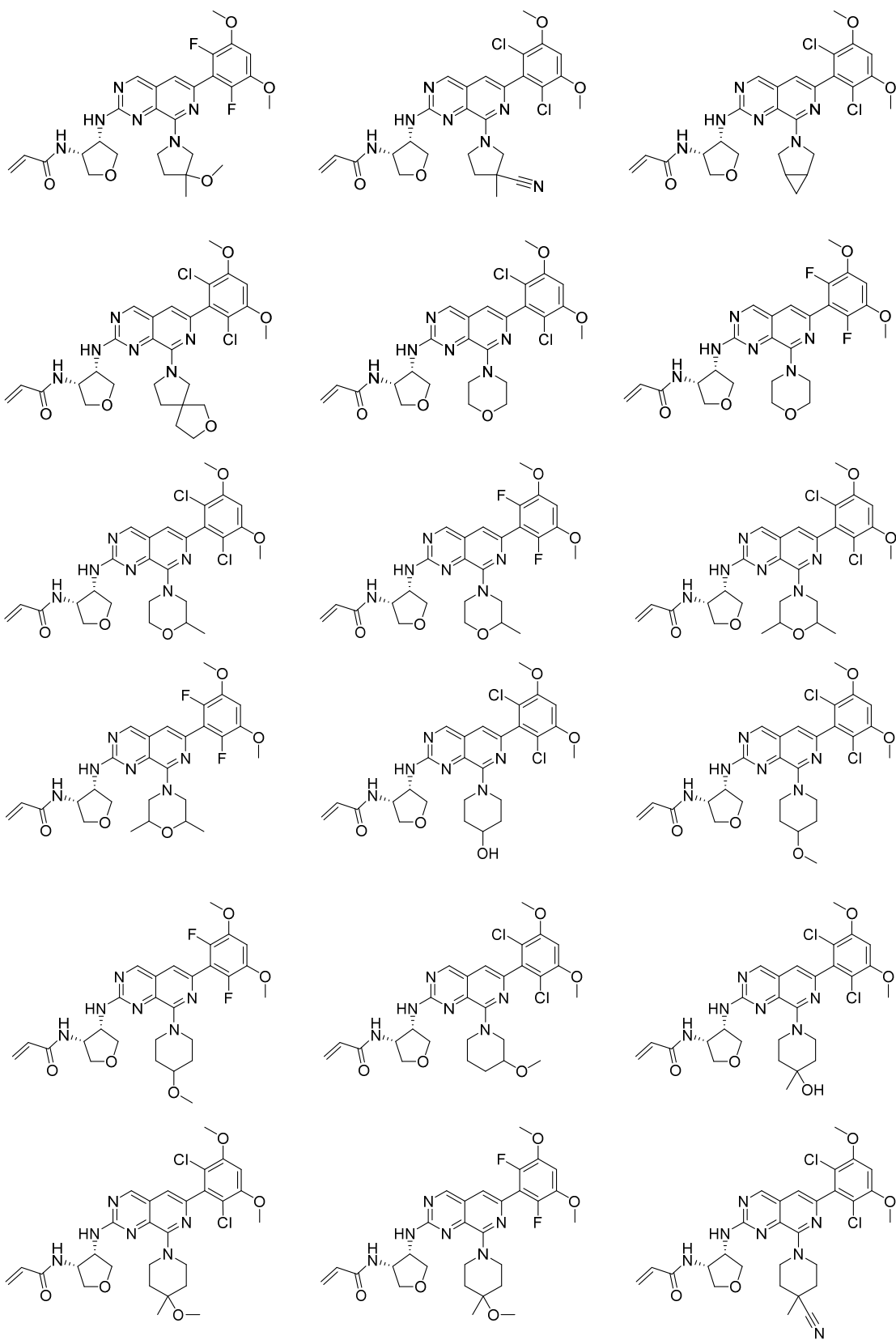


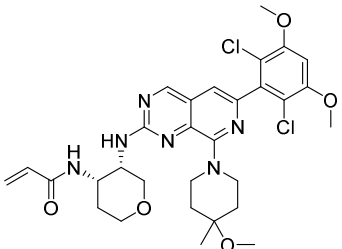
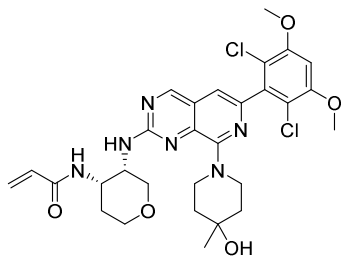
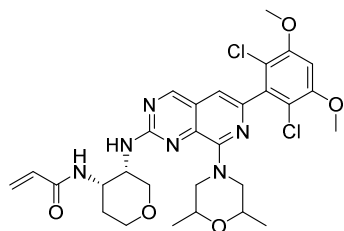
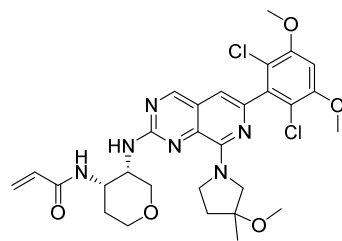
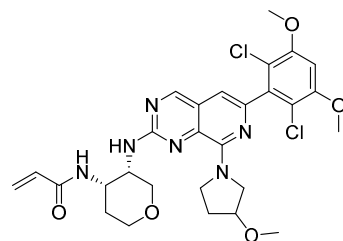
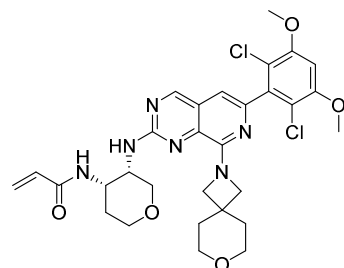
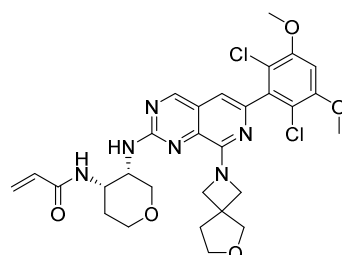
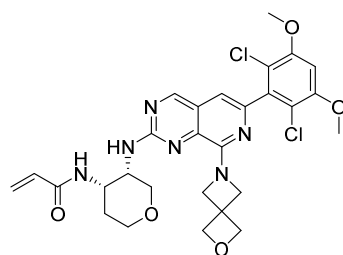
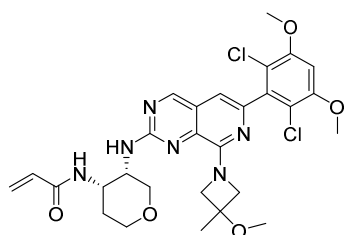
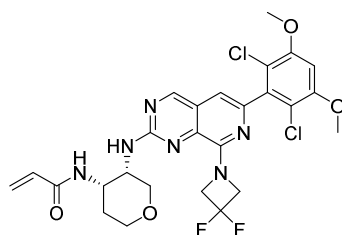
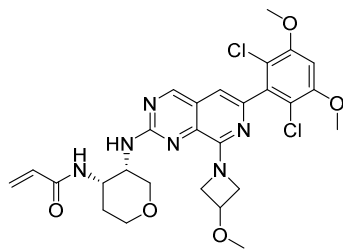
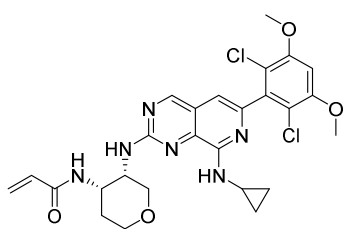


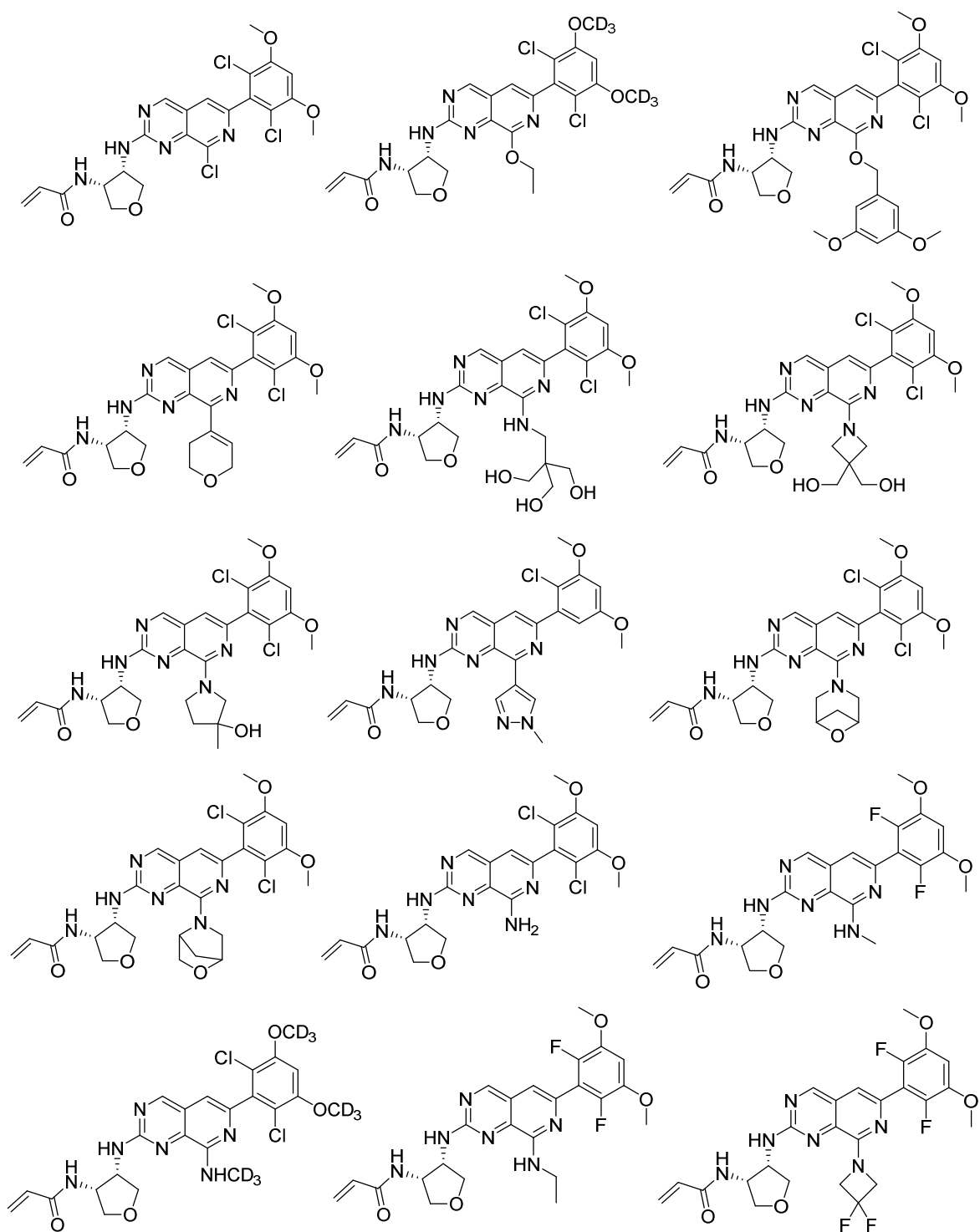


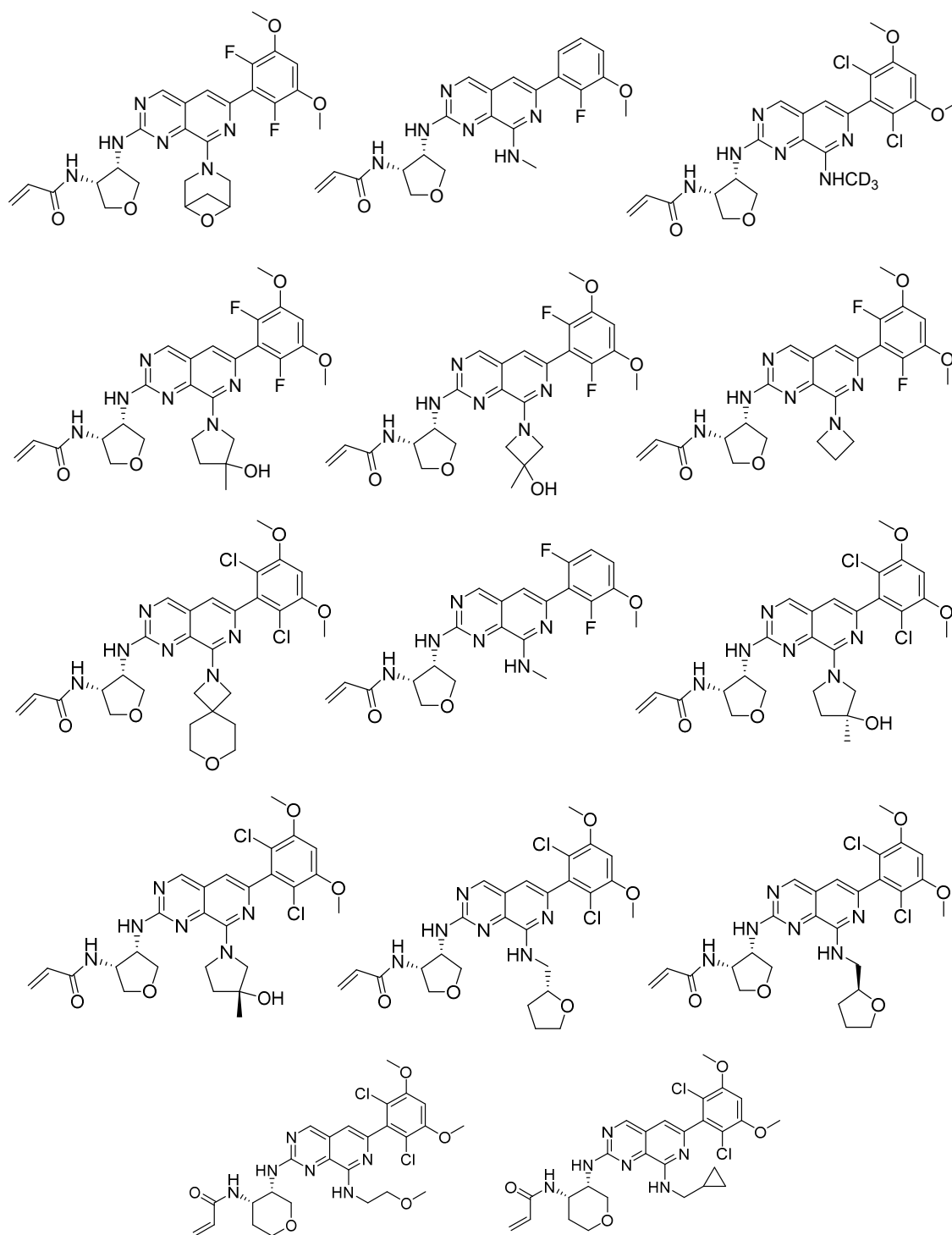


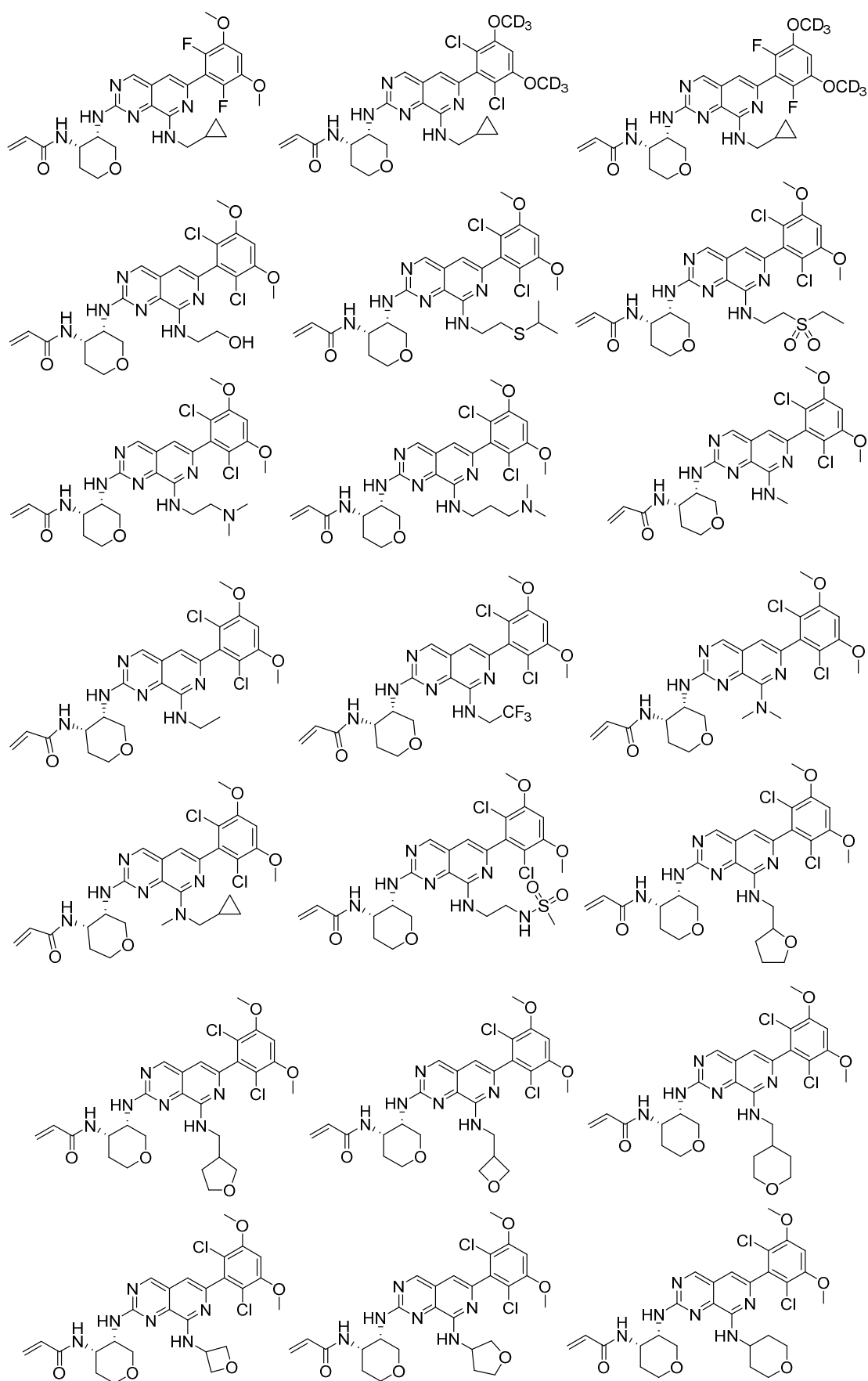


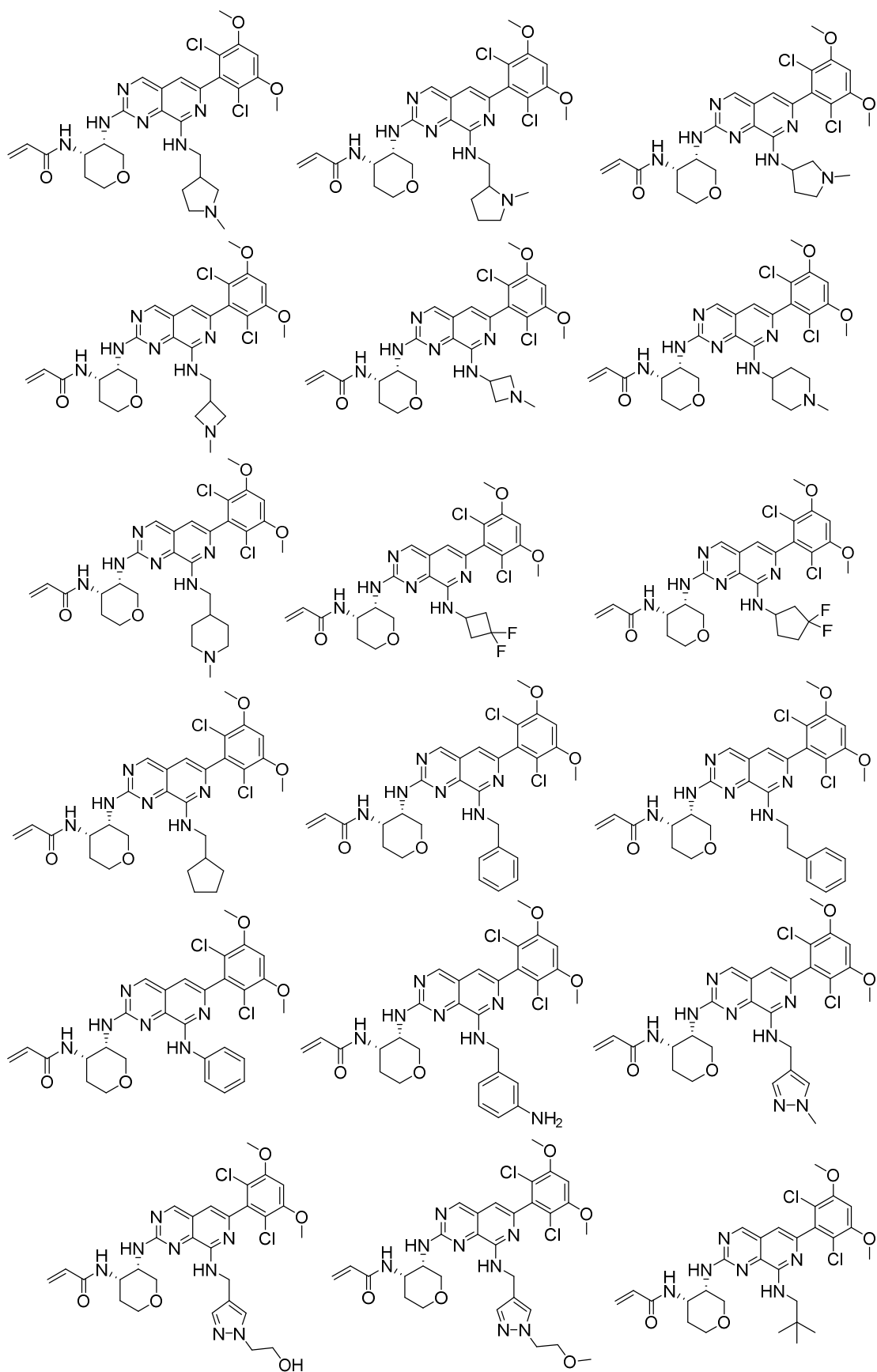


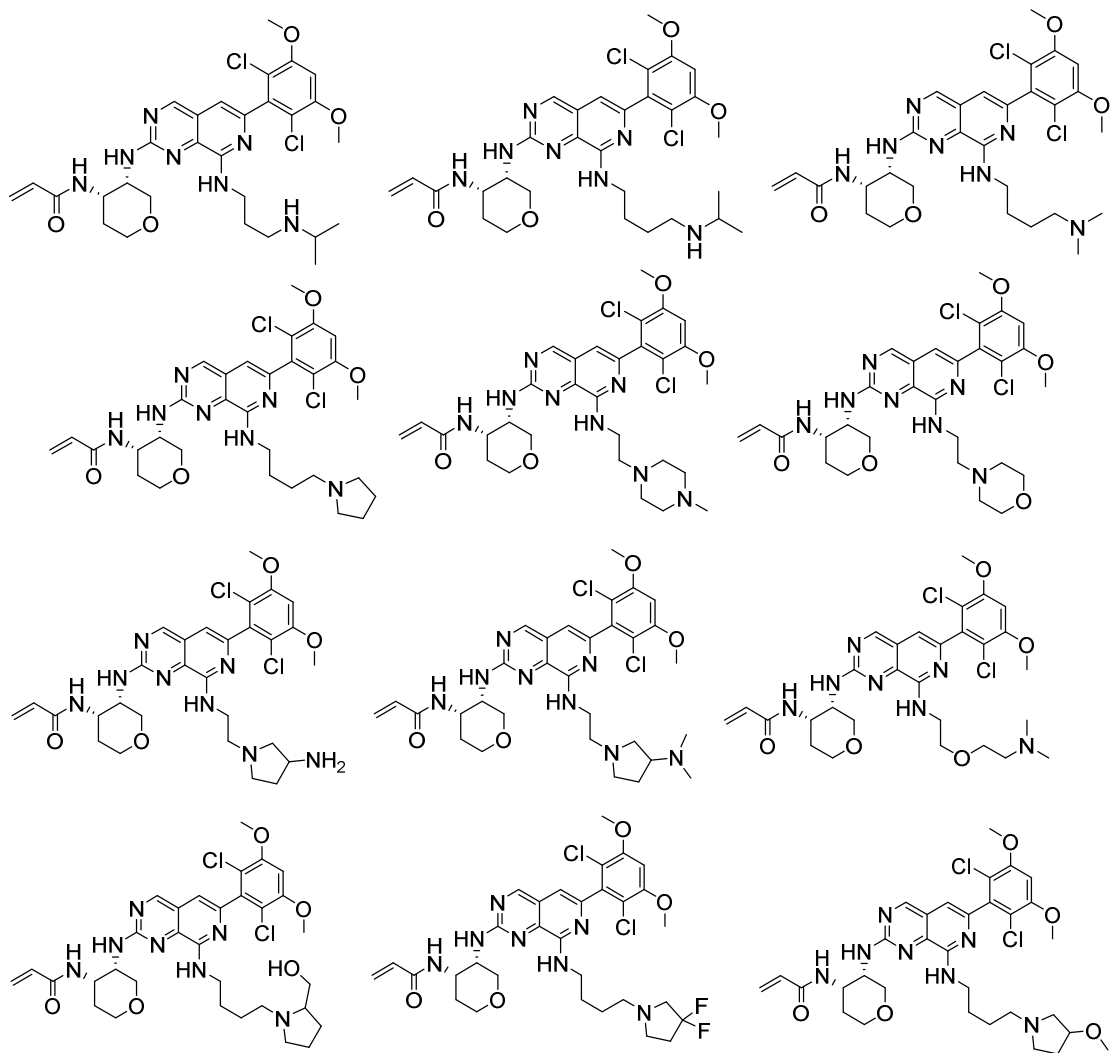


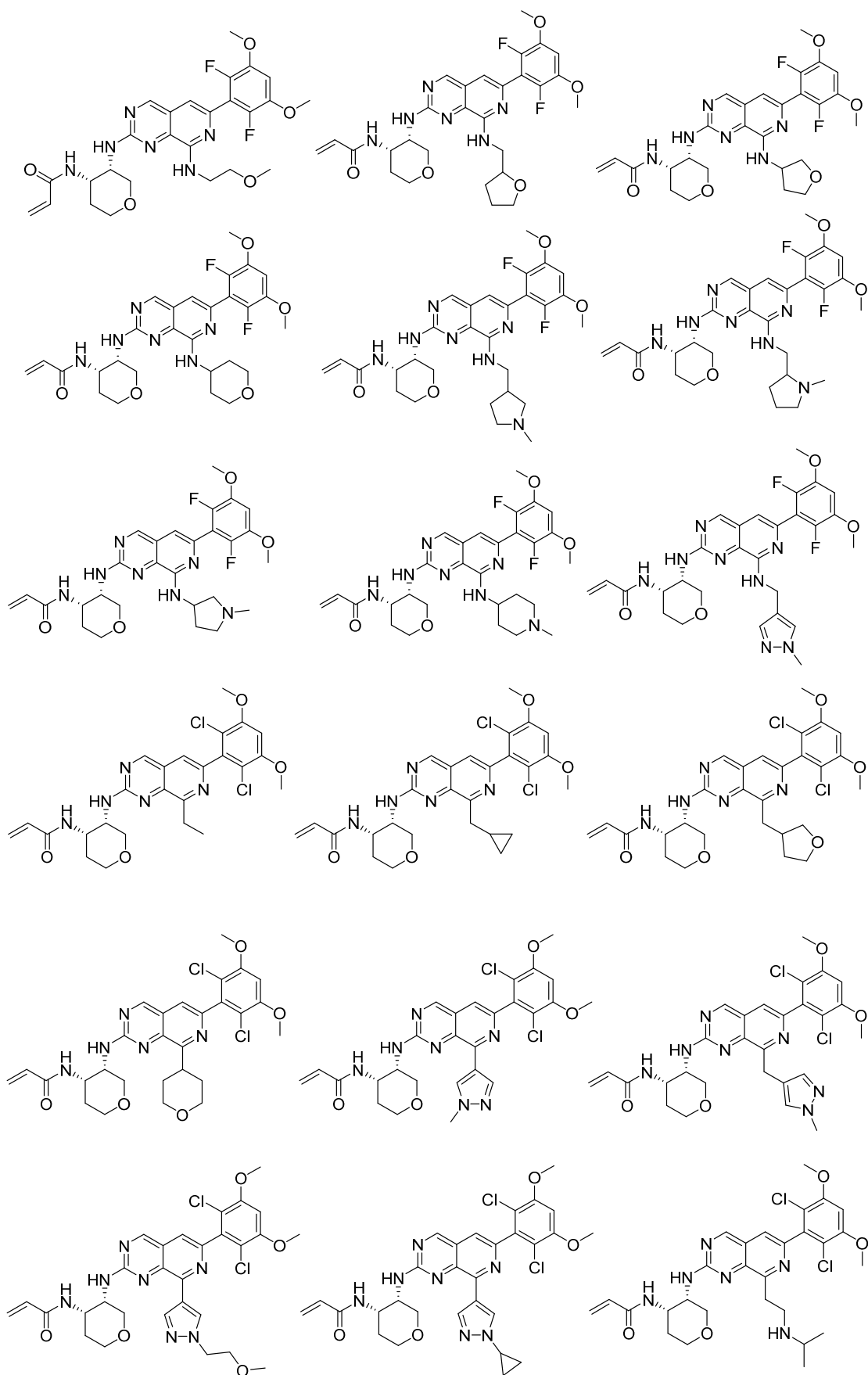


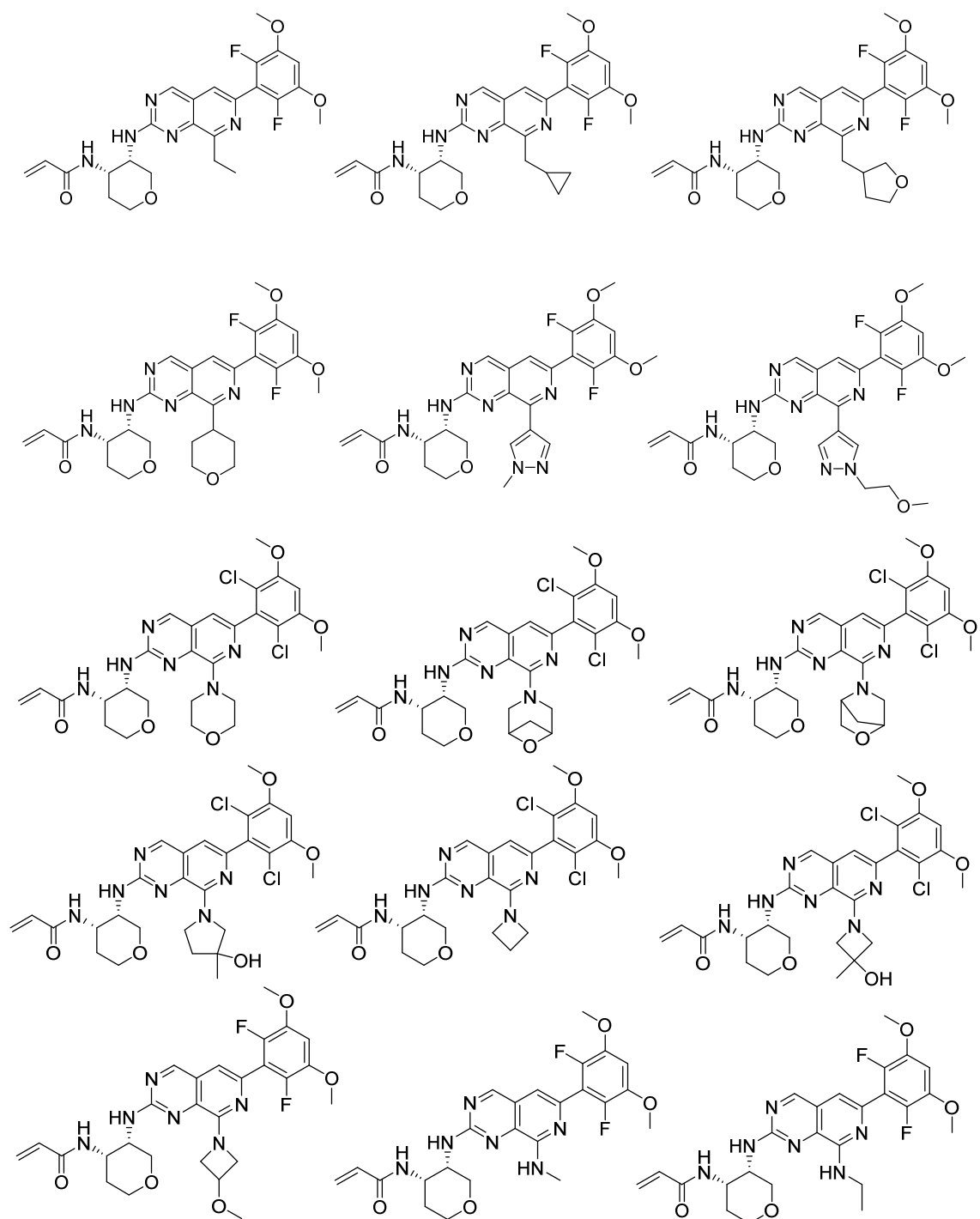


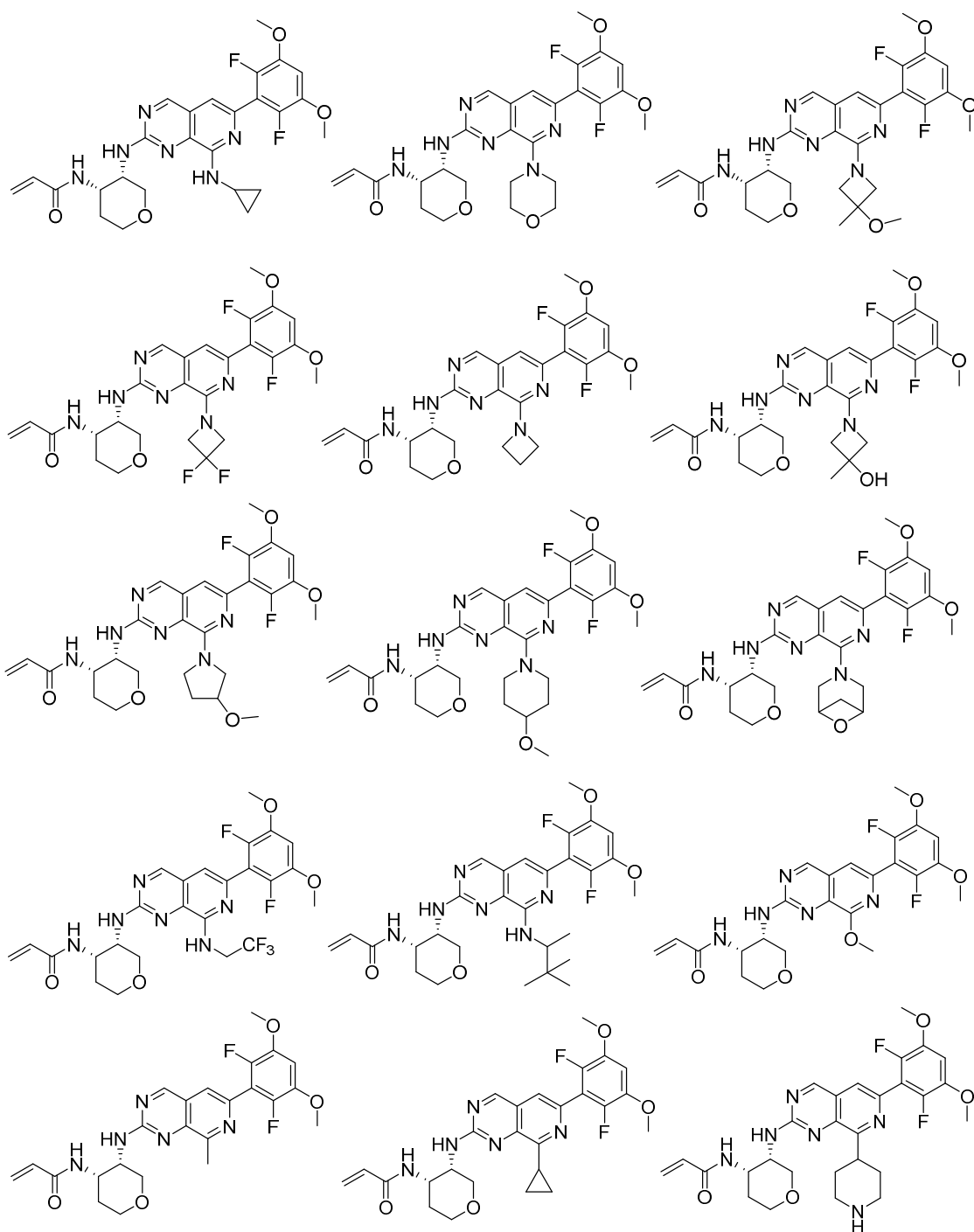


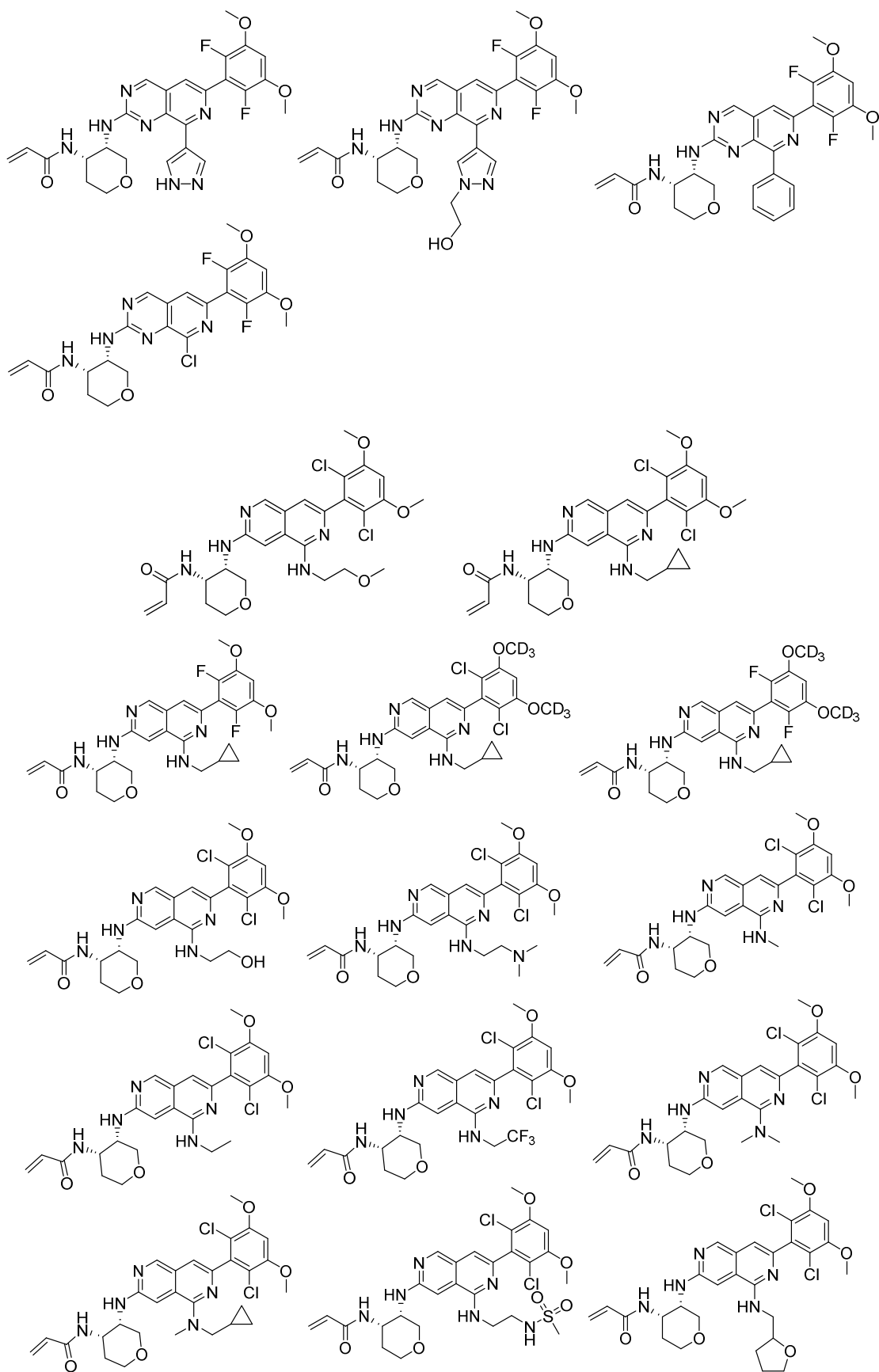


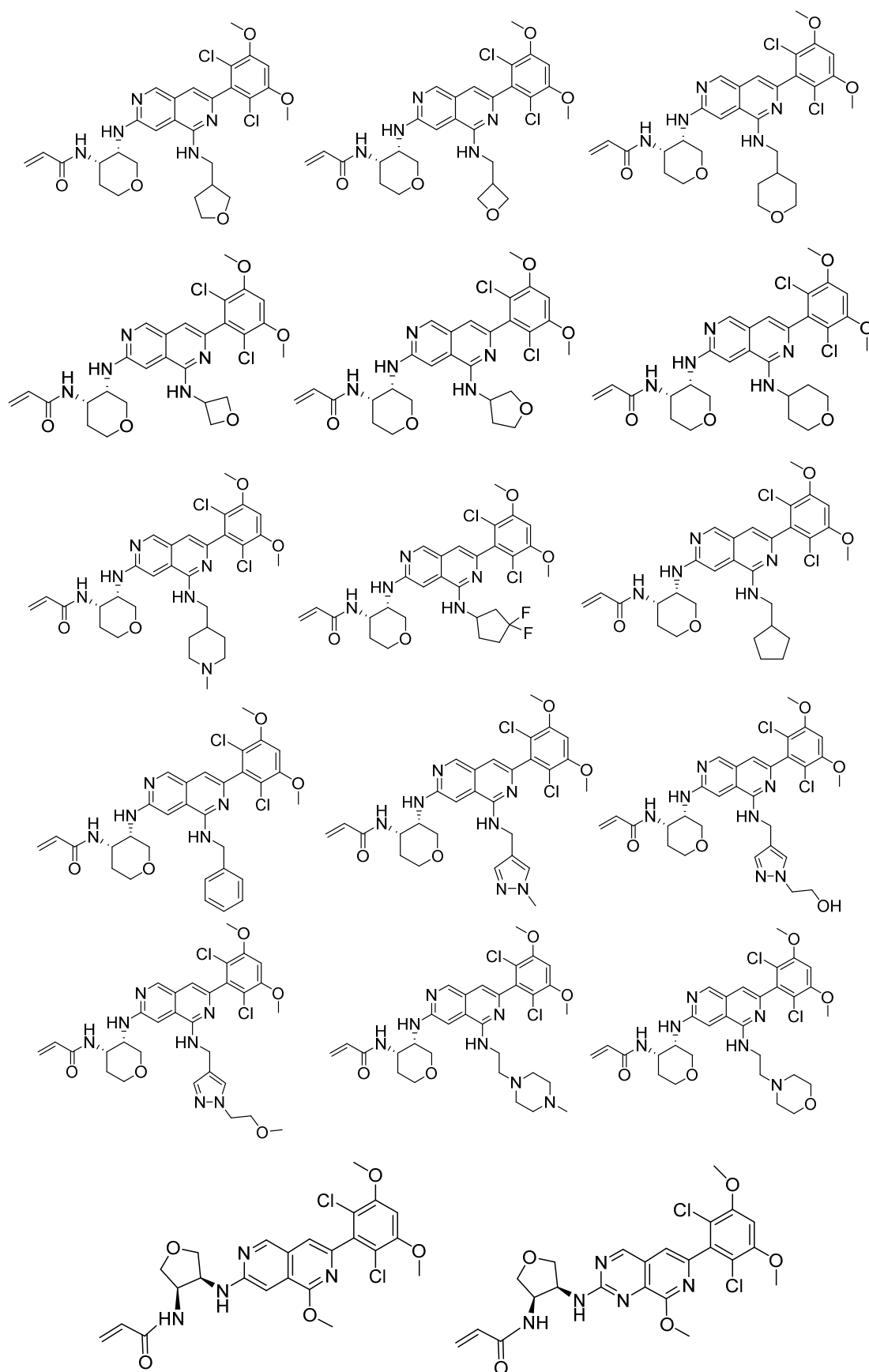


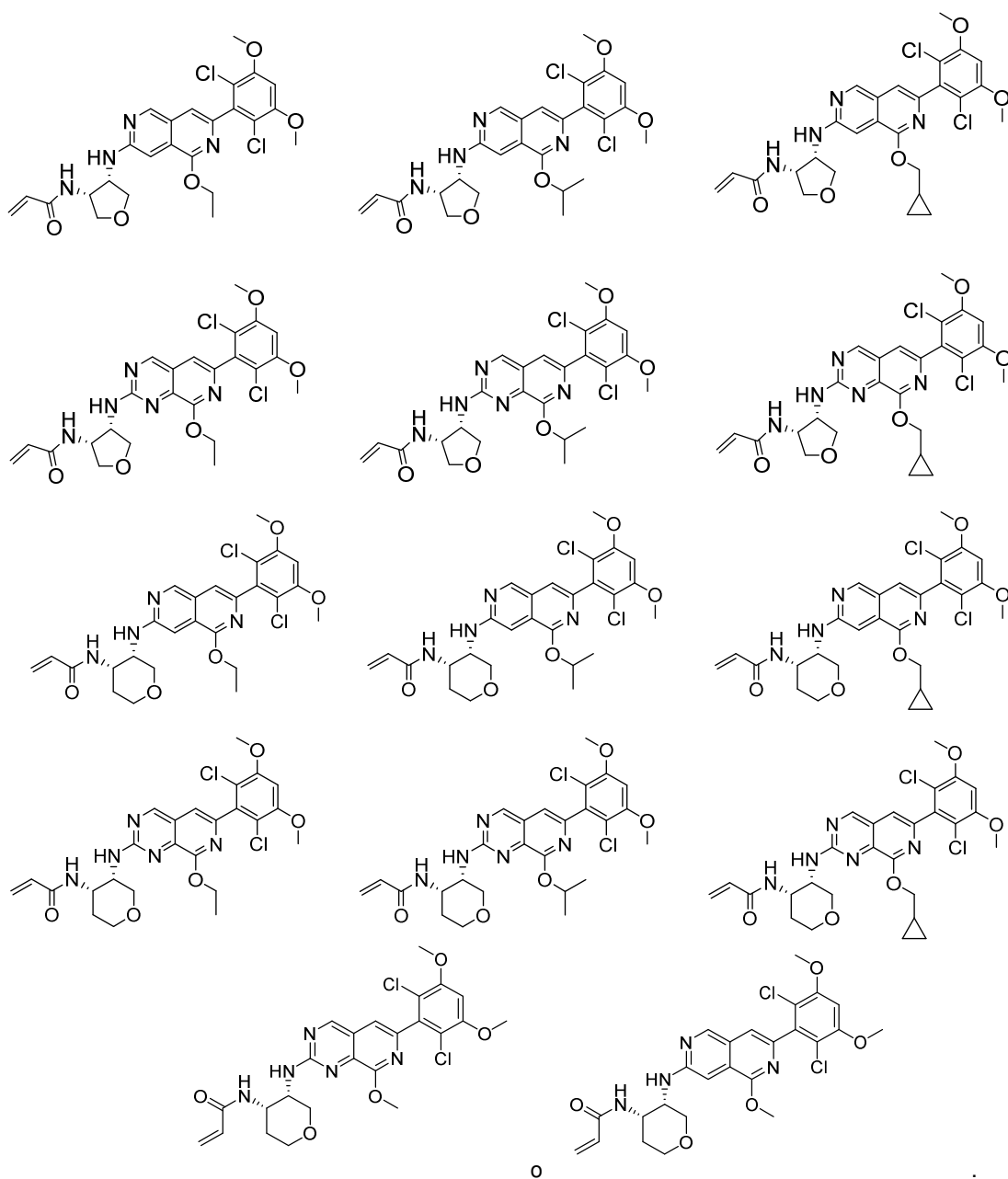




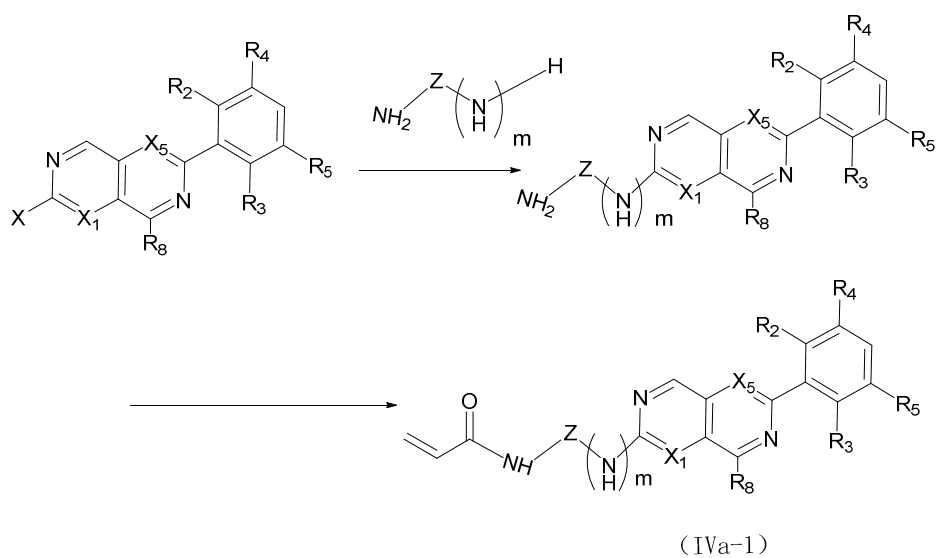




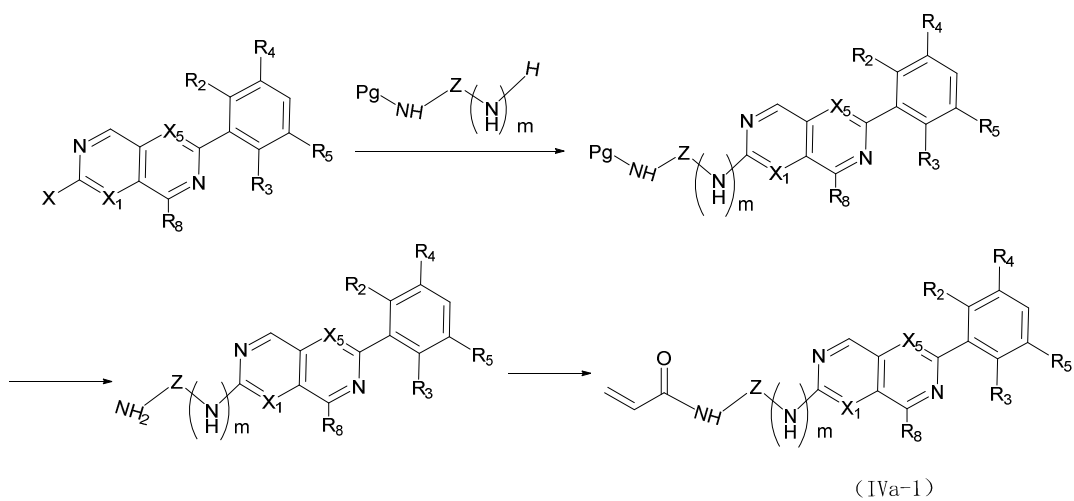




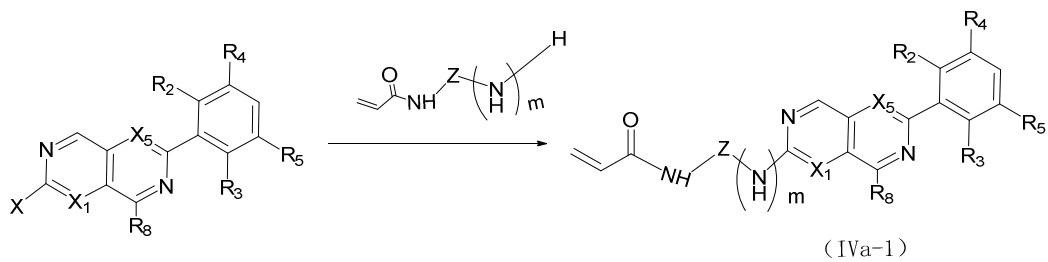
4. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente
 5 aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el proceso comprende las siguientes etapas,



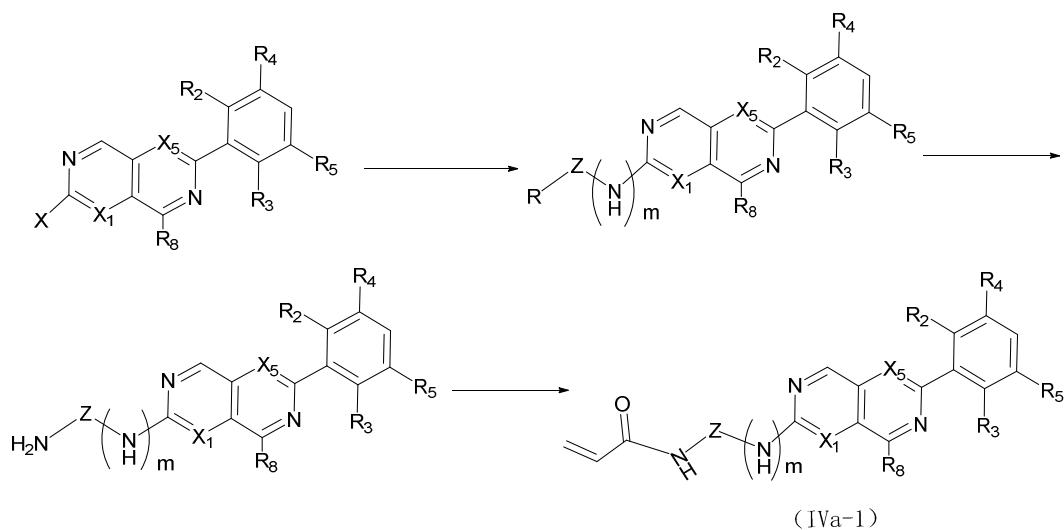
O,



O,



O,



opcionalmente, se lleva a cabo además una reacción de conversión entre los diferentes sustituyentes, según el sustituyente diferente;

en el que X es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en Cl, Br, metilsulfanilo, metilsulfonilo y metoxi; R se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano y azido; Pg es un grupo protector de aminas seleccionado del grupo que consiste en terc-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 2-bifenil-2-propoxycarbonilo y p-toluenosulfonilo; X₁, X₅, m, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈ y Z son como se describe en la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de la fórmula (IVa-1), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento del cáncer.

7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en el que el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de piel, glioblastoma o rhabdomyosarcoma.