

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 921 009**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2017 PCT/US2017/022546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17161012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2017 E 17767452 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022 EP 3430008**

54 Título: **Inhibidores de desmetilasas de histonas**

30 Prioridad:

15.03.2016 US 201615071050

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

16.08.2022

73 Titular/es:

**CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)
9393 Towne Centre Drive, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**BOLOOR, AMOGH;
KANOUNI, TOUFIKE;
STAFFORD, JEFFREY, ALAN;
VEAL, JAMES, MARVIN y
WALLACE, MICHAEL, BRENNAN**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 921 009 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

Inhibidores de desmetilasas de histonas

5 Antecedentes

Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz del cáncer y la enfermedad neoplásica. El documento WO 2016/044429 A1 describe inhibidores de desmetilasas de histonas.

10 Breve resumen de la invención

La invención se dirige a un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(propil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(isopropil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(isobutil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 20 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(ciclopentil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(pirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(5-metilindolin-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 25 2-(4-(5-metil-1H-indol-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(piperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 30 2-(3-metil-4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-etil-3-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-etil-2-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 35 2-(4-(metil(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(etil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((ciclopropilmetil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 40 2-(4-((4-etilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-(terc-butil)fenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol; y
 45 2-(3-metil-4-(metil(4-propilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol.

Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto como se describe anteriormente.

50 El compuesto como se describe anteriormente o la composición farmacéutica como se describe anteriormente puede usarse en la terapia del cáncer.

El compuesto como se describe anteriormente o la composición farmacéutica como se describe anteriormente puede usarse en la terapia del cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma.

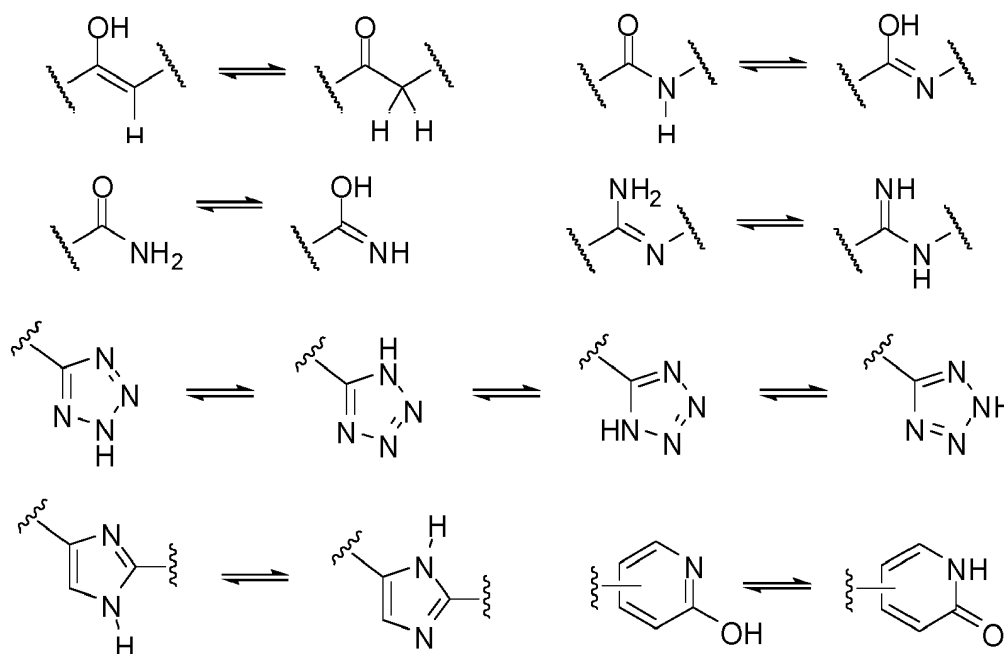
55 Descripción detallada

60 Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y los equivalentes de estas conocidas por los expertos en la técnica, etcétera. Cuando los intervalos se usan en la presente descripción para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y las subcombinaciones de los intervalos y las modalidades específicas en ellas se destinan a estar incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o el intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro

del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o el intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o el intervalo numérico indicado. El término "que comprende" (y los términos relacionados tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que, en otras determinadas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, que se describen en la presente descripción, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características que se describen.

Los compuestos que se describen en la presente descripción pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se declare de cualquier otra manera, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente descripción estén contempladas en esta descripción. Cuando los compuestos que se describen en la presente descripción contienen dobles enlaces alqueno, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que esta descripción incluya isómeros geométricos tanto *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Asimismo, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*) de un enlace doble alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tales como *orto*-, *meta*- y *para*- isómeros alrededor de un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en donde es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente descripción pueden, en determinadas modalidades, existir como tautómeros. En circunstancias donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluye el estado físico, la temperatura, el solvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición de ácido y base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos que se describen en la presente descripción pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes de los compuestos que se describen en la presente descripción son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente, o de cualquier otra manera, indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido

etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales ilustrativas incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge y otros, *Pharmaceutical Salts*, J. Pharma. Sci., 66:1-19 (1997), que se incorpora al presente por referencia en su totalidad). Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos pueden prepararse al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y las técnicas con los que un experto en la técnica está familiarizado.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres que no son biológicamente, o de cualquier otra manera, indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetil-aminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase, Berge y otros, arriba.

Como se usa en la presente descripción, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en la presente descripción. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se trata. También, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos

En la presente descripción se describen los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos que inhiben una enzima desmetilasa de histonas. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y la enfermedad neoplásica. Los compuestos que se describen en la presente descripción son útiles para tratar el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares.

La invención proporciona un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido de:

- 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(propil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(isopropil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(isobutil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(ciclopentil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(pirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(5-isopropilindolin-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(5-isopropil-1H-indol-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(piperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(3-metil-4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-etil-3-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
- 2-(4-((4-etil-2-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;

- 2-(4-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(metil(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-(etil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 5 2-(4-((ciclopropilmetil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-etilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 10 2-(4-(metil(2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 2-(4-((4-(terc-butil)fenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol; y
 2-(3-metil-4-(metil(4-propilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol.

El compuesto descrito en la presente descripción puede tener una estructura proporcionada en la Tabla 1. Los
 15 Ejemplos 1-118 son ejemplos de referencia.

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
20 1		2-[4-(metil-piridin-2-il-amino)-fenoxi]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
25 2		2-(1-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
30 3		2-(1-fenil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 4		2-(1-bencil-1H-indol-5-iloxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
40 4		2-(1-bencil-1H-indol-5-iloxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
45 5		2-[4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50 6		2-[4-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55 6		2-[4-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
60 7		2-[3-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
8		2-(1-bencil-1H-indol-6-iloxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
9		2-[3-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10		2-[3-fluoro-4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
11		2-(1-bencil-1H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
12		2-(2-bencil-2H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
13		2-[4-[metil(2-feniletil)amino]fenoxi]piridino [3,4-d]pirimidin-4-ol
14		2-[2-bencil-2H-indazol-5-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol
15		2-(1-bencil-1H-indazol-5-iloxi)-piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 16		2-{4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxy}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 17		2-{4-[(3-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxy}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 18		2-{4-[metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxy}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 19		2-{4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxy}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
25 20		2-{4-(metil-p-tolil-amino)-fenoxy}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 21		2-{4-(metil-m-tolil-amino)-fenoxy}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 22		2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amino}-fenoxy)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-ol
40 23		2-(4-[[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-metil-amino]-fenoxy)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
45 24		N-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d] pirimidin-2-iloxi)-fenil]-N-metil-2-fenil-acetamida

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 25		2-[4-(3-fenil-piperidin-1-il)-fenoxi] - pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 26		2-[4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 27		2-{4-[metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3 - il)-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 28		2-{4-[metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenoxi} - pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 29		2-(4-{[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 30		3-(4-{[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino}-fenil)-butironitrilo
35 31		2-(1-ciclopentil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40 32		2-(1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 33		2-(1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

65

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 10 15 34		2-{4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 25 30 35		2-{4-[(4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 40 36		2-(4-[[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amino]-fenoxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
40 45 37		2-(4-[[4-(2-amino-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino]-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50 38		2-{4-[[4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-etil}-fenil]-metil-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
55 60 39		2-(4-[[4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amino]-fenoxi)-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 10 15 40		3-[[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino]-benzonitrilo
20 25 30 41		2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 40 45 42		2-{4-[(4-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
50 43		2-[4-[metil-(5-metilpiridin-2-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
55 44		2-[4-[4-(dimetilamino)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
60 45		4-[3-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-N-metilanilino]fenil]-1-metilpiperazin-2-ona

65

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 10 46		2-[4-[N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
15 47		2-[4-[3-(dimetilamino)-N-metil-anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 48		2-[4-(N-metil-3-pirrolidin-1-il-anilino)fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
25 49		2-[4-(N-metil-4-pirrolidin-1-il-anilino)fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
30 50		2-[4-[3-(4-aminopiperidin-1-il)-N-metil-anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
35 40 51		2-[4-[metil-[(1S)-1-feniletil]amino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
45 52		2-[4-[metil-[(1R)-1-feniletil]amino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
50 53		2-[4-(3-fluoro-N,4-dimetil-anilino)fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
55 54		2-[4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
60 65 55		2-[4-(N,4-dimetil-3-morfolin-4-il-anilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5		2-[4-(N-metil-3-metilsulfonilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10		2-[4-(N-metil-4-metilsulfonilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15		2-[4-[3-(3-aminopiperidin-1-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20		2-[4-(4-etil-N-metil-3-morfolin-4-ilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25		2-[4-[4-etil-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30		2-[4-[metil-(2-morfolin-4-il piridin-4-il)amino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
35		2-[4-[2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetil(metil)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40		2-[4-[N-metil-4-(2-metilpropil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45		2-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50		2-[4-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-etil-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

65

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 66		2-[4-[4-etil-3-(2-metoxietoxi)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
10 67		2-[4-[4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
15 68		2-[4-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 69		2-[4-(N-metil-4-propilanilino)fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
25 70		2-[4-[N-metil-4-[1-(metilamino)propan-2-il]anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
30 71		2-[4-[4-(4-aminobutan-2-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
35 72		2-[4-[N-metil-4-[4-(metilamino)butan-2-il]anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
40 73		2-[4-[N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
45 74		2-[4-[N-metil-4-(2-metilpropoxi)anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
50 75		2-[4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol

65

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 76		2-[4-[4-(ciclopropilmetil)-N-metilnilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
10 77		2-[4-[4-((2S)-butan-2-il)-N-metilnilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
15 20 78		2-[4-[4-((2R)-butan-2-il)-N-metilnilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
25 79		2-[4-[N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)nilino]fenoxi]pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
30 80		2-[4-(N-etilnilino)fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
35 40 81		4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi-N-metilnilino]benzonitrilo
45 82		2-[4-[metil-(2-metilindazol-5-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol
50 83		2-[4-(N,3,4-trimetilnilino) fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55 84		2-[4-(4-etil-N-metilnilino) fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
60 65 85		2-[4-(N-metil-4-propan-2-ilnilino) fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 86		2-[4-[N-metil-3-(trifluorometil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 87		2-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 88		2-[4-[N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 89		2-[4-[N-metil-3-[metil-(1-metil piperidin-4-il)amino]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 90		2-[4-[N,3-dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 91		2-[1-(oxan-4-il)indol-5-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 92		2-[4-(4-terc-butil-N-metil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40 93		2-[4-(N-metil-3-propan-2-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 94		2-[4-(4-cloro-N-metil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50 95		2-[4-(3-cloro-N-metil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

65

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 96		2-[4-(3-fluoro-N-metilnilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 97		2-[4-[(5-etilpiridin-2-il)-metilamino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 20 98		2-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-metilnilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 99		2-[4-[N-metil-4-(oxan-4-il)nilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 35 100		2-[4-[4-[1-(2-metoxietilamino)propan-2-il]-N-metilnilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40 101		2-[4-[4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilnilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 50 102		2-[4-[N-(2-metoxietil)-4-propan-2-ilnilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55 60 65 103		2-(1-fenilindol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 10 15 104		2-(1-piperidin-4-ilindol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 25 30 105		2-[4-[N,4-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 106		2-[4-[N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40 107		2-[4-[N-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 50 108		2-[4-[N-metil-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55 109		2-[4-[metil-(6-propan-2-ilpiridin-3-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
60 110		2-[4-[N-metil-4-(trifluorometoxi)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
65 111		2-[4-(N-metil-4-propan-2-ilo)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 112		2-[4-[N-(oxolan-3-il)-4-propan-2-ilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 113		2-[4-(N-ciclobutil-4-propan-2-ilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 114		2-{4-[(4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
20 115		2-(4-{[4-(3-dimetilamino-1-metilpropil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 116		(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-[4-(4-metil-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-amina
30 117		2-(4-(etil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 118		2-(4-((4-isopropilfenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
40 119		2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metil piperidin-4-il)amino)fenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
45 119		
50 119		
55 119		
60 119		
65 119		

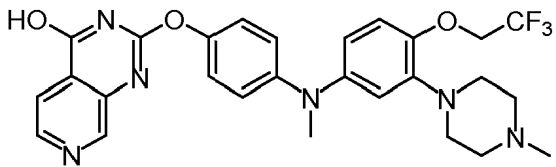
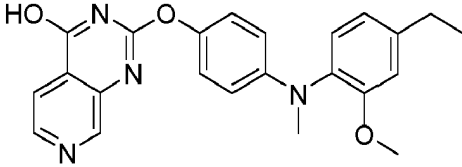
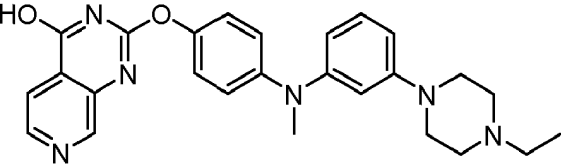
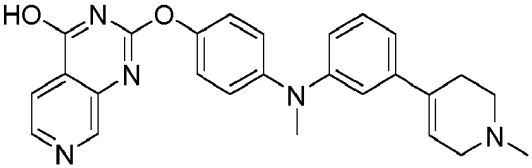
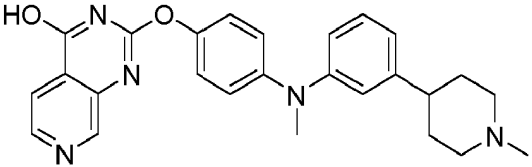
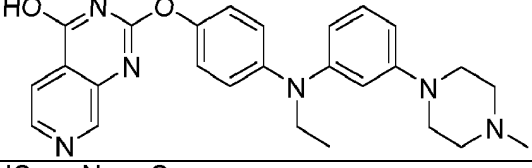
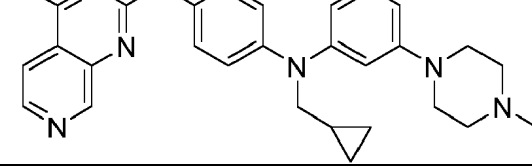
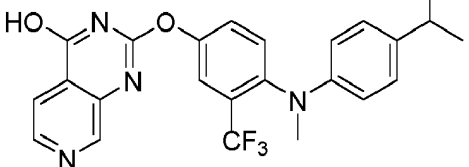
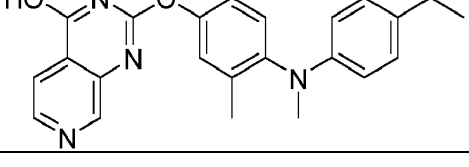
(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 120		2-(4-((4-isopropilfenil)(propil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 121		2-(4-((4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 122		2-(4-(isopropil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 123		2-(4-(isobutil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 124		2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metil piperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 125		2-(4-(ciclopentil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 126		2-(4-((4-isopropilfenil)(pirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 127		2-(4-((4-isopropilfenil) (1-metilpirrolidin-3-il)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 128		2-(4-(5-metilindolin-1-il)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 129		2-(4-(5-metil-1H-indol-1-il)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 30 130		2-(4-((4-isopropilfenil) (piperidin-3-il)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
35 40 131		2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 132		2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
50 133		2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(trifluorometil) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
55 60 134		2-(3-metil-4-(metil(3-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
65 135		2-(4-((4-etil-3-metoxifenil) (metil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

(continuación)

Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 136		-4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 137		2-(4-((4-etil-2-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
15 138		2-(4-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 139		2-(4-(metil(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 140		2-(4-(metil(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
30 141		2-(4-(etil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol
35 142		2-(4-((ciclopropilmetil)(3-(4-metil piperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
40 143		2-(4-((4-isopropilfenil)(metil) amino)-3-(trifluorometil)fenoxi) pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
45 144		2-(4-((4-etilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

65

(continuación)

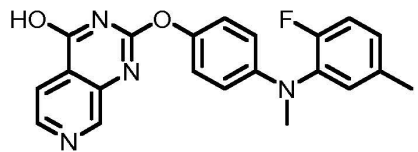
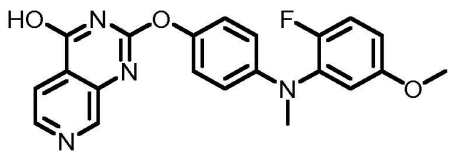
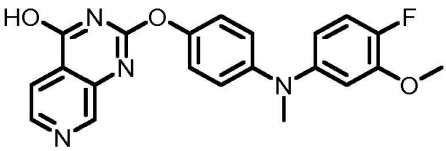
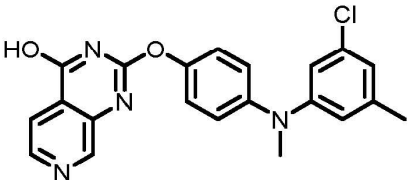
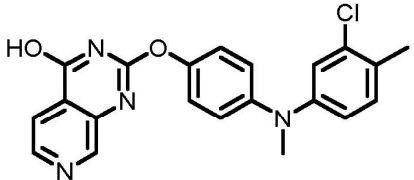
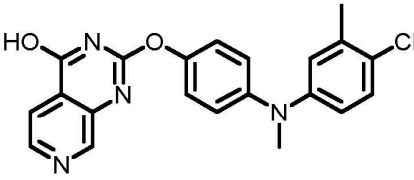
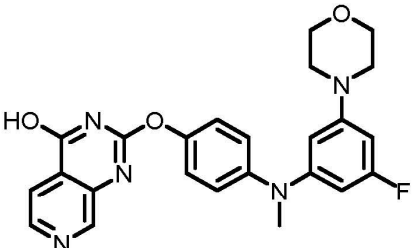
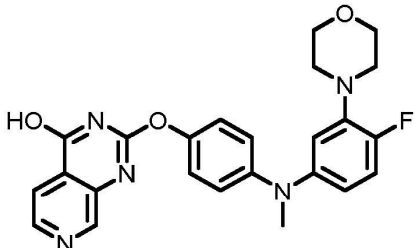
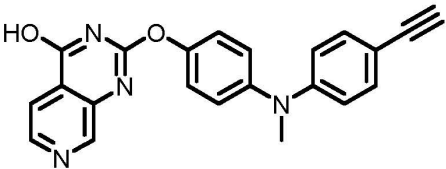
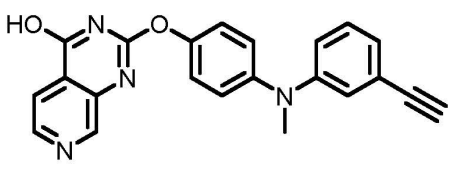
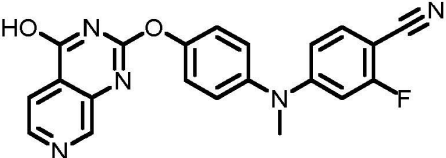
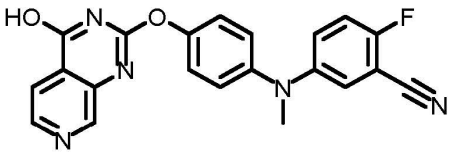
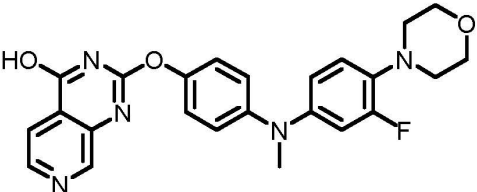
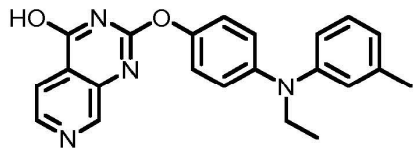
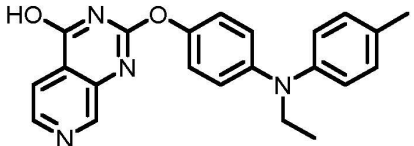
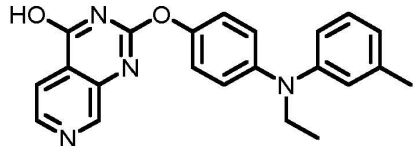
Tabla 1		
Ej.	Estructura	Nombre
5 145		2-(4-((2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
10 146		2-(4-((2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
15 147		2-(4-(metil(2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
20 148		2-(4-((4-(terc-butil)fenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
25 149		2-(3-metil-4-(metil(4-propilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción tiene una estructura proporcionada en la tabla 2.

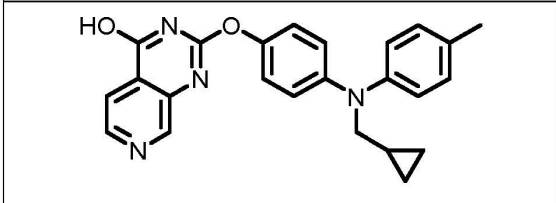
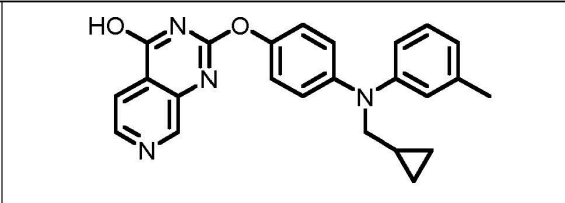
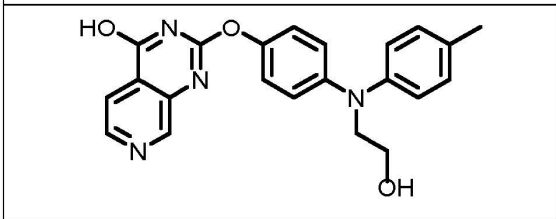
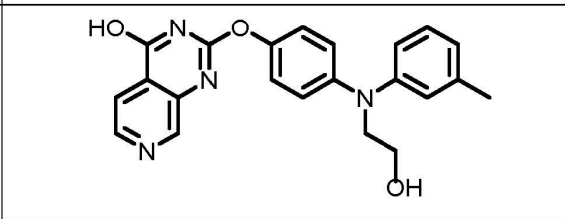
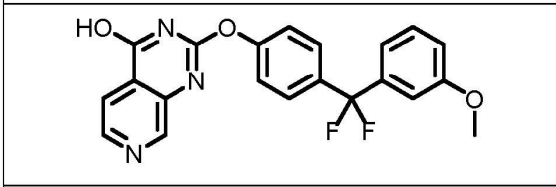
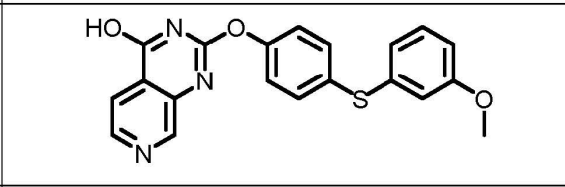
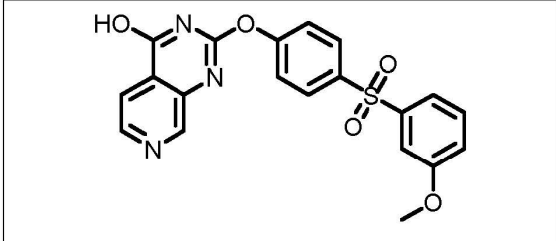
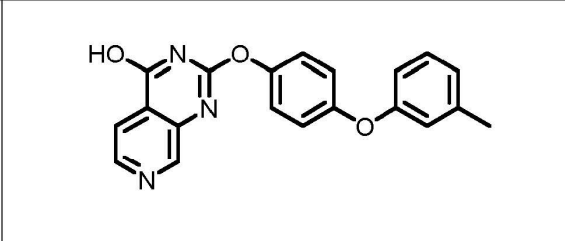
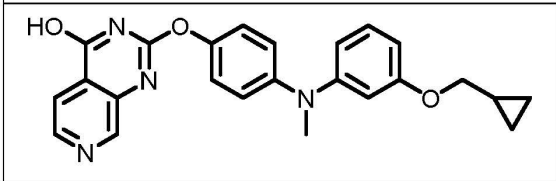
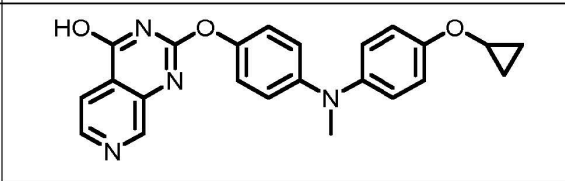
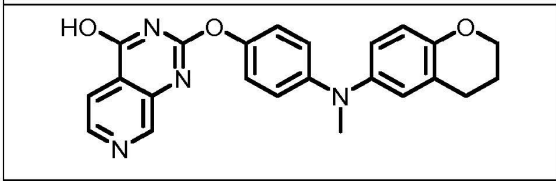
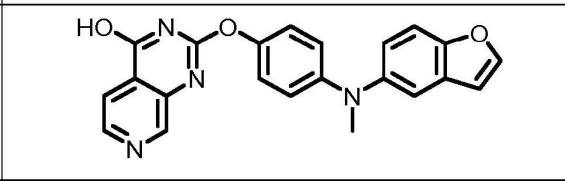
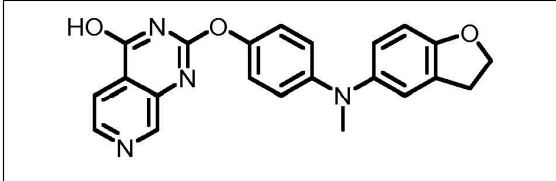
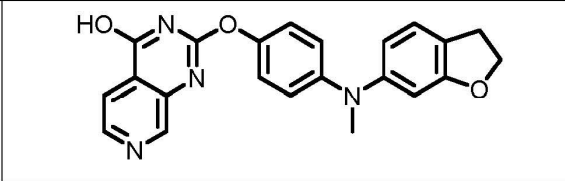
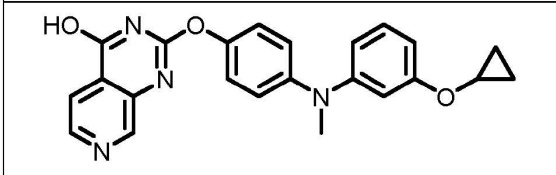
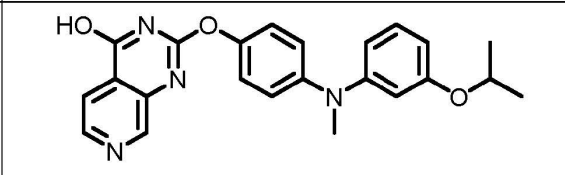
Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2

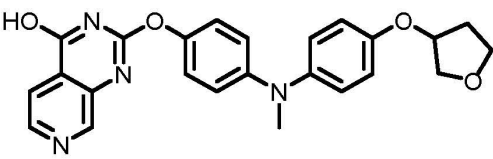
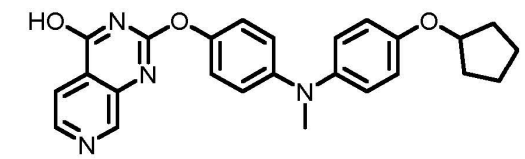
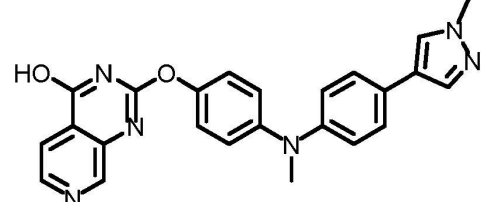
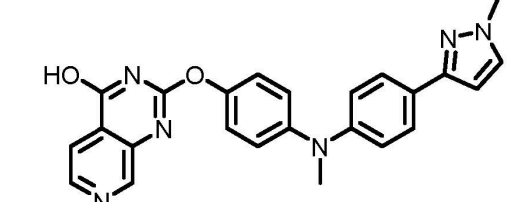
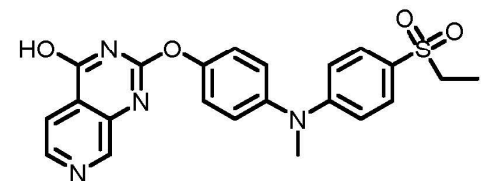
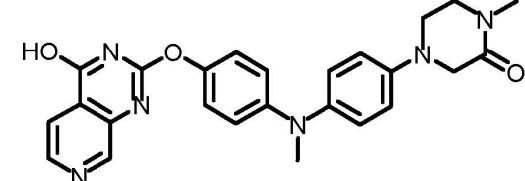
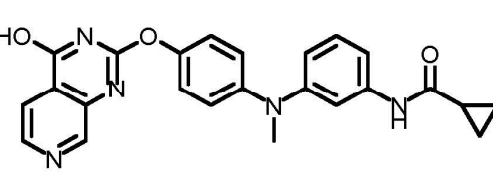
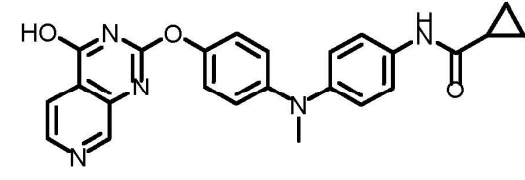
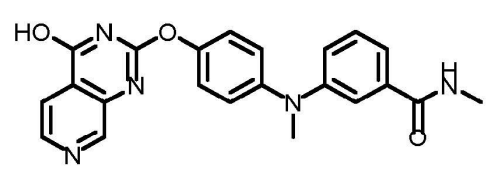
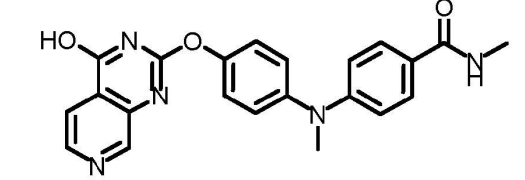
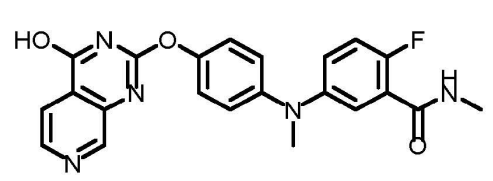
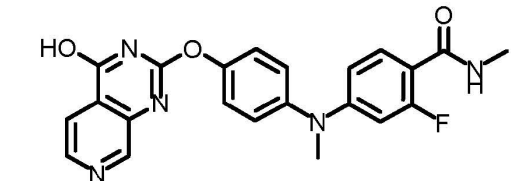
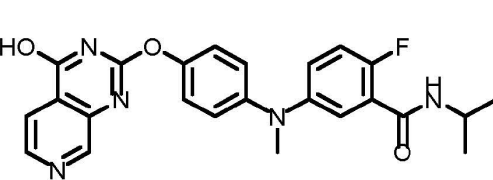
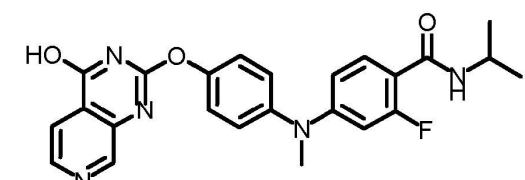
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

65

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

60

65

5		
10		
20		
30		
40		
50		
60		

60

65

5		
10		
20		
30		
40		
50		
60		

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

60

65

Tabla 2

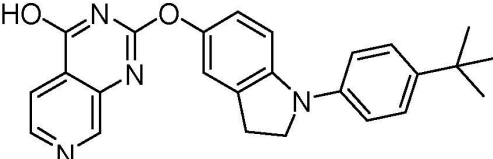
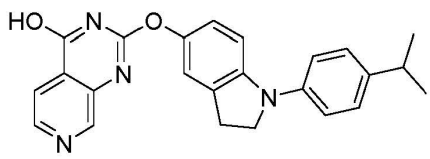
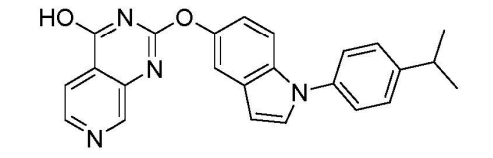
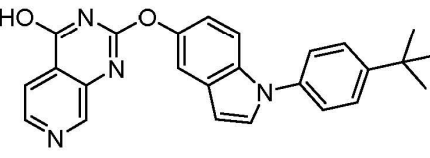
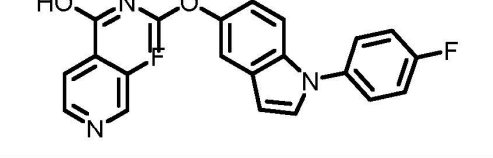
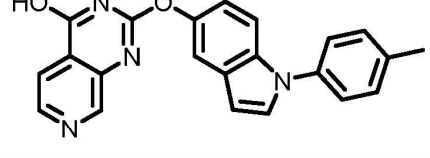
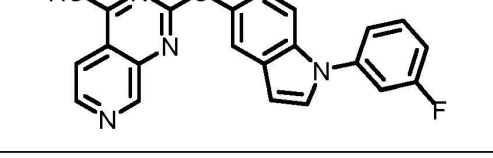
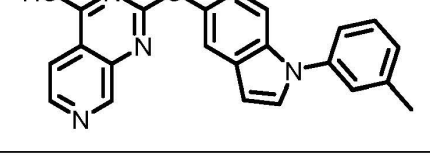
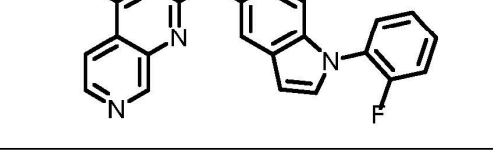
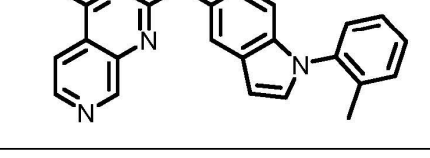
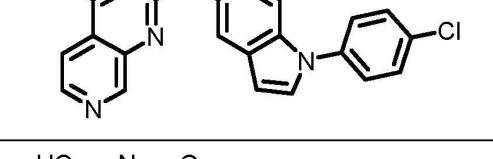
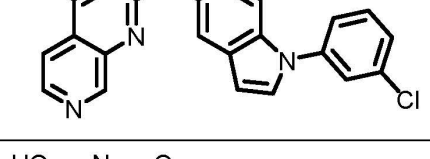
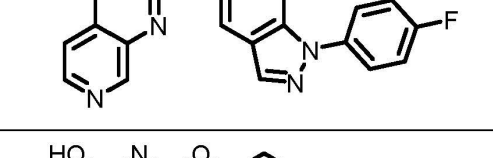
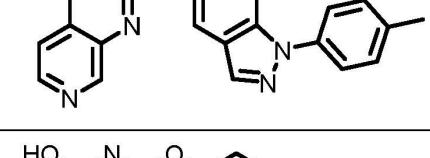
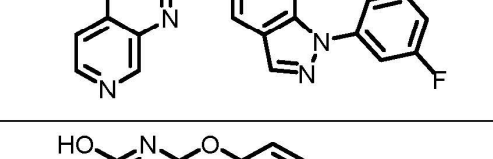
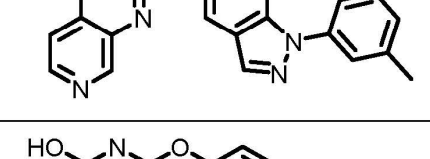
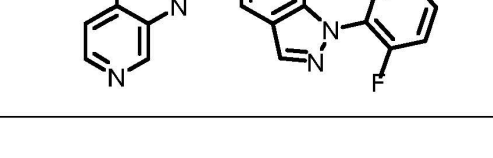
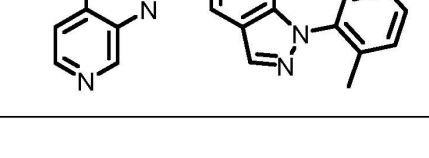
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

60

65

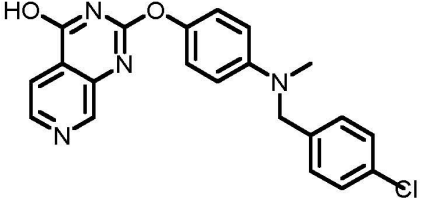
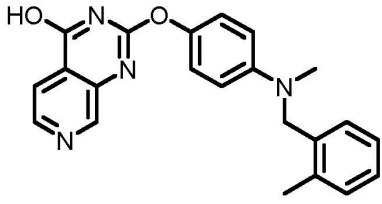
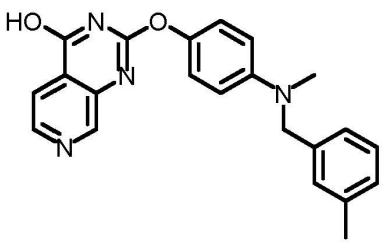
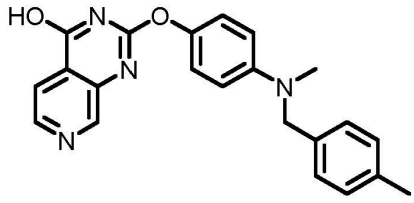
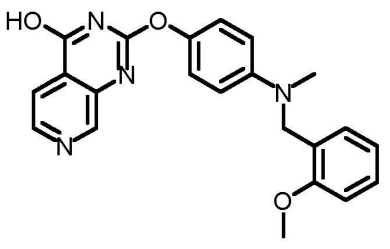
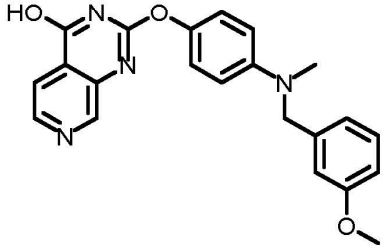
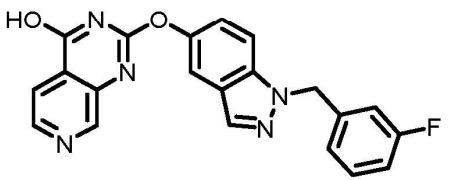
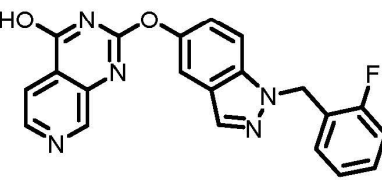
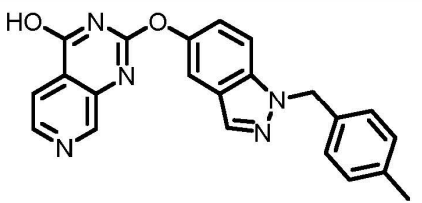
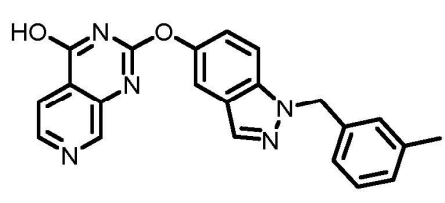
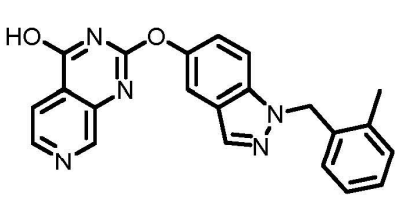
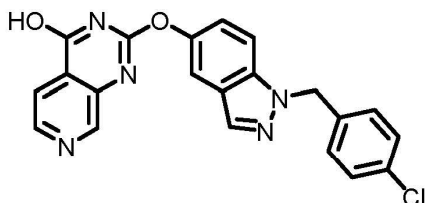
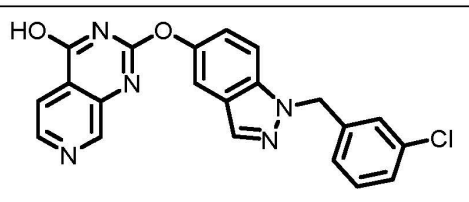
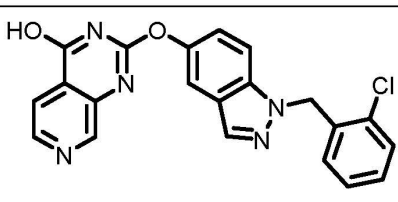
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		

Tabla 2	
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	

65

Tabla 2	
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	

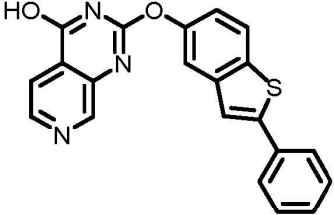
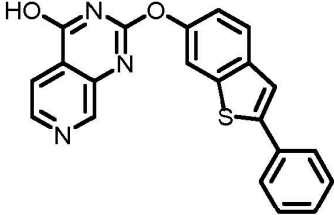
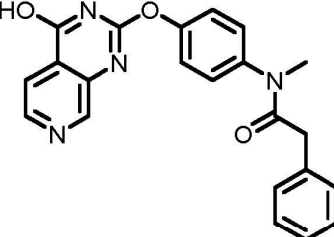
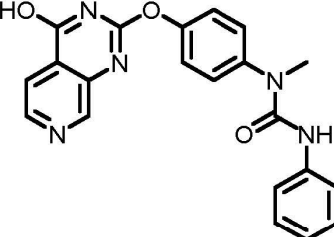
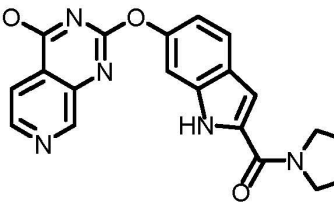
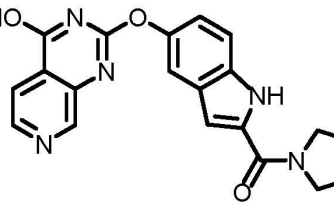
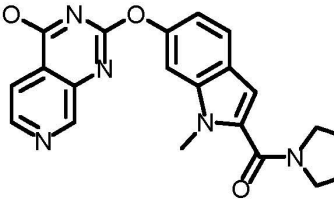
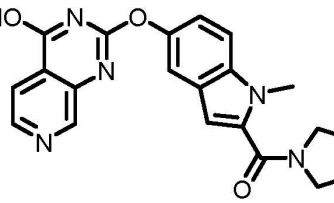
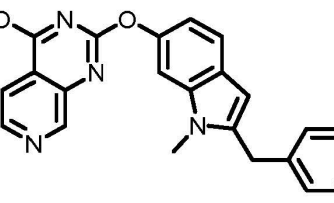
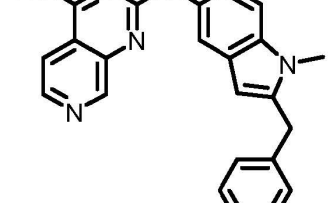
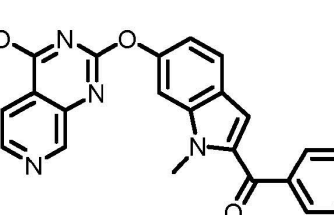
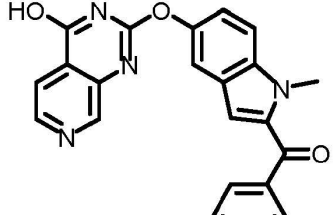
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

Tabla 2		
5 10		
15 20		
25 30		
35 40		
45 50 55		
60 65		

Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

60

65

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2	
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	

60

65

Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

Tabla 2

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

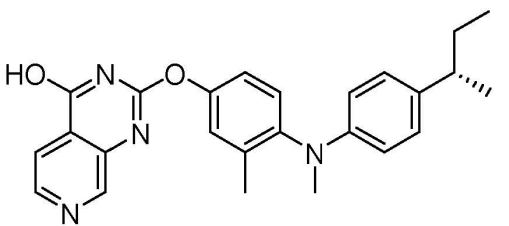
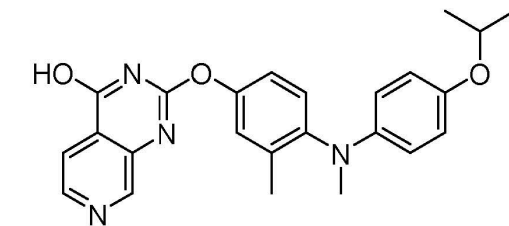
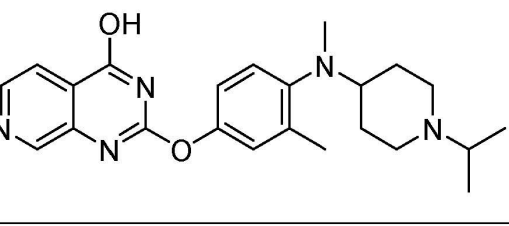
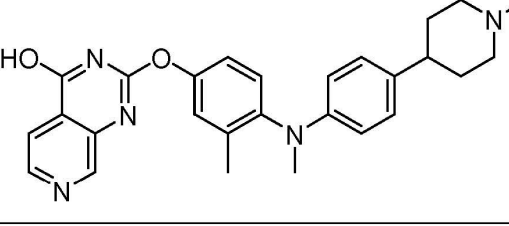
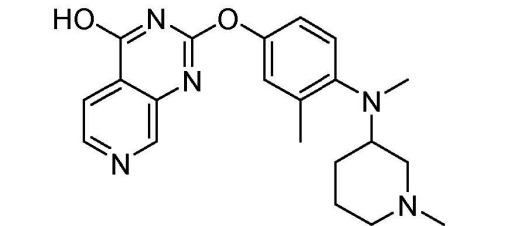
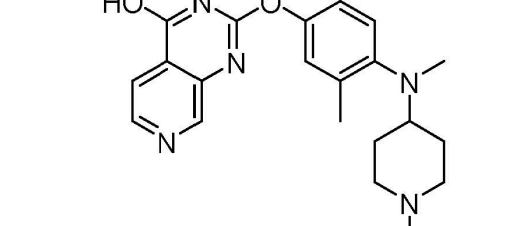
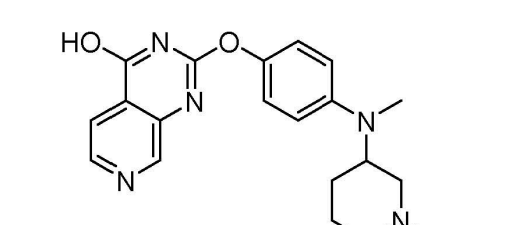
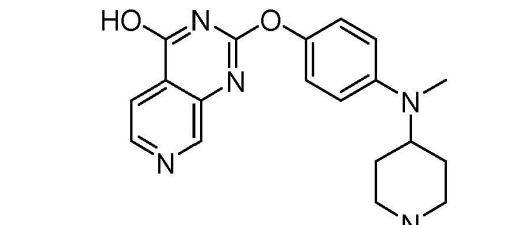
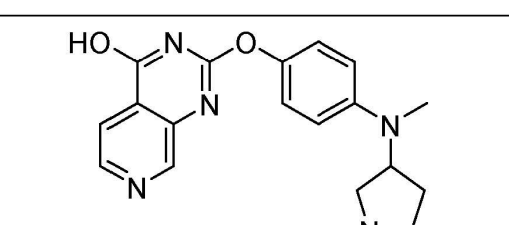
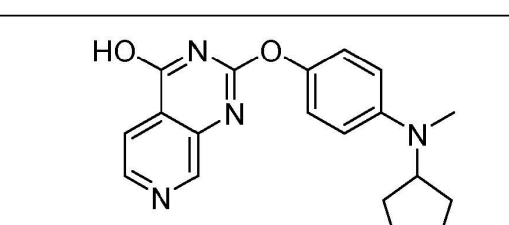
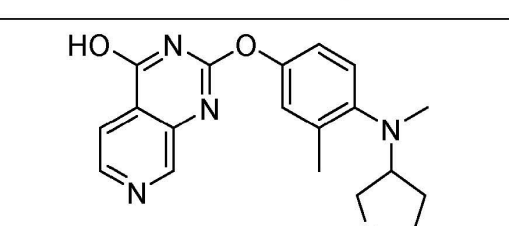
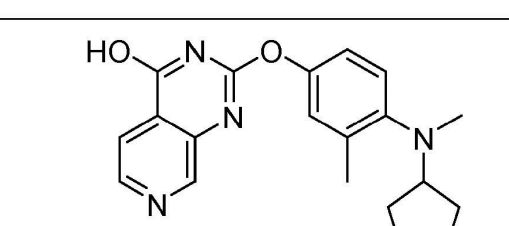
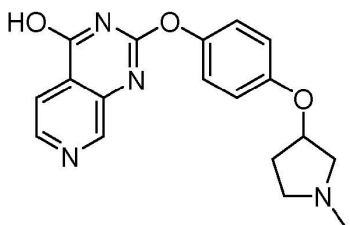
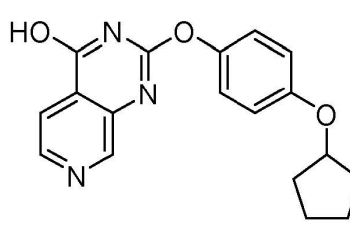
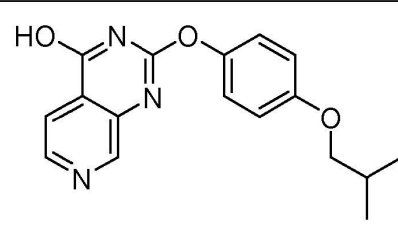
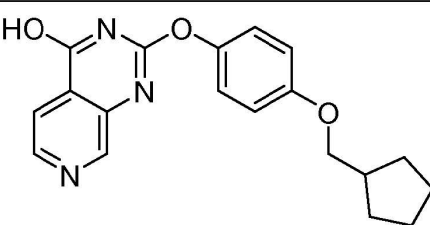
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		

Tabla 2

5	 <chem>CC(C)CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>CC(C)CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
10	 <chem>CC(C)CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>	 <chem>CC(C)CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>
15	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>	 <chem>C1CCCCC1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>
20	 <chem>C1CCOC1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>	 <chem>C1CCOCC1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>
25	 <chem>CN1CCCN1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>	 <chem>CN1CCNCC1CN(C)c1ccc(C)cc1Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O</chem>
30	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
35	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
40	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
45	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
50	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>
55	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>	 <chem>C1CCCC1CN(C)c1cc(C)c(Oc2nc3c(ncn3C)C(O)=O)c1C</chem>

60

65

Tabla 2	
5 10	
15 20	
	
	

Preparación de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos

Los compuestos usados en las reacciones que se describen en la presente descripción se elaboran de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos que se describen en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluyen Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (Nuevo Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

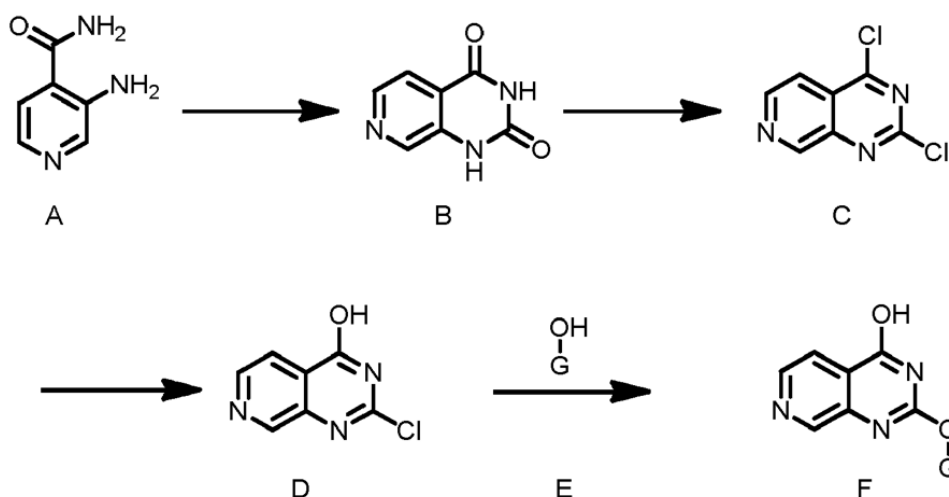
Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, SYNTHETIC ORGANIC CHEM. (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York); Sandler y otros, ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREP. (2da Ed., Acad. Press, NY, 1983); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS (2da Ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA 1972); Gilchrist, HETEROCYCLIC CHEM. (2da Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992); March, ADVANCED ORGANIC CHEM.: REACTIONS, MECHANISMS & STRUCTURE (4ta Ed., Wiley-Intersci., Nueva York, 1992). Los libros y tratados de referencia adicionales que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos que se describen en la presente descripción, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop y Penzlin, ORGANIC SYNTHESIS: CONCEPTS, METHODS, STARTING MATERIALS, SECOND, REVISED & ENLARGED ED. (John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5, 1994); Hoffman, ORGANIC CHEMISTRY, INTERMEDIATE TEXT (Oxford Univ. Press, ISBN 0-19-509618-5, 1996); Larock, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS: A GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS (2da Ed., Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4, 1999); Otera (ed.), MODERN CARBONYL CHEMISTRY (Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1, 2000); Patai, PATAI'S 1992 GUIDE TO THE CHEMISTRY OF FUNCTIONAL GROUPS (Interscience ISBN: 0-471-93022-9); Solomons, ORGANIC CHEMISTRY (7ma Ed. John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, 2000); Stowell, INTERMEDIATE ORGANIC CHEMISTRY (2da Ed., Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2, 1993); INDUSTRIAL ORGANIC CHEM.: STARTING MATS. & INTERMEDIATES: ULLMANN'S ENCYCLO. (John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 1999) (en ocho volúmenes); ORGANIC REACTIONS (1942-2000) (John Wiley & Sons) (en más de 55 volúmenes); y CHEM. OF FUNCT. GROUPS (John Wiley & Sons) (en 73 volúmenes).

Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como también a través de las bases de datos en línea (puede contactarse con la American Chemical Society, Washington, DC, para obtener más detalles). Los productos químicos que se conocen, pero no están disponibles comercialmente en los catálogos, pueden prepararse por empresas de síntesis química personalizada, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos

estándar (por ejemplo, las enumeradas más arriba) proporcionan los servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos que se describen en la presente descripción es Stahl & Wermuth, HANDBOOK OF PHARM. (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002).

Los compuestos derivados de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituidos se preparan mediante las rutas de síntesis general que se describen más abajo en el esquema 1.

Esquema 1



Al hacer referencia al esquema 1, el compuesto A se convierte en el compuesto B por condensación con urea. El compuesto B de azaquinazolindiona se convierte en el compuesto C mediante el uso de un agente de cloración apropiado, tal como POCl_3 . El compuesto C se hidroliza selectivamente para formar el compuesto D en una variedad de condiciones básicas, tales como la hidrólisis en una solución de NaOH . La sustitución nucleofílica del cloruro en el compuesto D se lleva a cabo con un alcohol, tal como el G-OH , en una variedad de condiciones básicas para formar el compuesto F. Por ejemplo, el compuesto D puede tratarse con la sal de sodio del alcohol E. Además, el compuesto D puede calentarse con el alcohol o el fenol G-OH en la presencia de CuI y CsCO_3 en un disolvente apropiado para formar el compuesto F.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que se enseñan de cualquier otra manera en la presente descripción.

Composiciones farmacéuticas

En ciertas modalidades, un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe en la fórmula (I)-(XI) se administra como un reactivo químico puro. En otras modalidades, el compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe en la fórmula (I)-(XI) se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en la presente descripción como excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) que se selecciona sobre la base de una ruta de administración elegida y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en REMINGTON: SCIENCE & PRACTICE OF PHARMACY (Gennaro, 21ra Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA, 2005), cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia, en su totalidad.

Por consiguiente, en la presente descripción se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador o los portadores (o excipiente(s)) es(son) aceptable(s) o adecuado(s) si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (IV) o una sal

farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (X) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En determinadas modalidades, el compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe en la fórmula (I)-(XI) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5 %, o menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0,1 %, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermediarios o subproductos contaminantes que se generan, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa u otro material adecuado fácil de disolver en el tracto digestivo. Pueden usarse portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Véase, por ejemplo, REMINGTON, 2005.

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de pirido [3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido como se describe en la presente descripción, puede ser diferente, en dependencia del estado del paciente (por ejemplo, humano), es decir, la etapa de la enfermedad, el estado general de salud, la edad y otros factores que un experto en la técnica médica usará para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse de una manera apropiada para la enfermedad a tratar (o prevenir) según lo determinen las personas expertas en las técnicas médicas. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente pueden determinarse mediante el uso de modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis orales generalmente pueden variar de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Desmetilasa de histonas

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que forma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina, que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por las proteínas de unión no histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en varios sitios.

Las proteínas pueden modificarse postraduccionalmente por metilación en los grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetilarse en aspartato, glutamato o en el extremo C-terminal de la proteína. La metilación postraduccionnal de las proteínas está implicada en diversos procesos celulares, tales como el procesamiento del ARN, la señalización mediada por receptores y la diferenciación celular. Se conoce ampliamente que la metilación postraduccionnal de las proteínas ocurre en las histonas, dichas reacciones son catalizadas por las histonas metiltransferasas, que transfieren grupos metilo de la S-adenosilmetionina (SAM) a las histonas. Se sabe que la metilación de histonas participa en un intervalo diverso de procesos biológicos que incluyen la formación de la heterocromatina, la inactivación del cromosoma X y la regulación transcripcional (Lachner y otros, (2003) J. Cell Sci. 116: 2117-2124; Margueron y otros, (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, el hecho de que la metilación de las histonas conduzca a la activación o a la represión de la transcripción depende del sitio particular de metilación y del grado de metilación (por ejemplo, si un residuo de lisina de la histona en particular es mono-, di- o

trimetilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está unida al silenciamiento de genes, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente se asocia con la expresión activa de genes. Además, la tri- y dimetilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de genes transcritos activamente, mientras que la monometilación de H3K4 se asocia con las secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "desmetilasa de proteína", como se denomina en la presente descripción, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de una cadena lateral de aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una desmetilasa de histona H3 o H4. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar una o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se conocen desmetilasas que pueden desmetilar sustratos mono, di y/o trimetilados. Además, las desmetilasas de histonas pueden actuar sobre un sustrato metilado de histona central, un sustrato mononucleosómico, un sustrato dinucleosómico y/o un sustrato oligonucleosómico, sustrato peptídico y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera desmetilasa de lisina descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 monometiladas o dimetiladas, mediante el uso de la flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía desmetilasas de histonas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa de H3K36 mediante el uso de un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contenía desmetilasa 1 de histona (JHDM1/KDM2A).

Subsecuentemente se identificaron más proteínas que contienen el dominio JmjC y pueden agruparse filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y el dominio JmjC solo.

Familia JMJD2

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de desmetilasas de histonas que se sabe que desmetilan H3-K9 trimetiladas y dimetiladas y fueron las primeras desmetilasas de histonas trimetiladas identificadas. En particular, se encontró que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 disminuye drásticamente los niveles de H3-K9 trimetilada y dimetilada, mientras que aumenta los niveles de H3-K9 monometilada, que deslocaliza la proteína heterocromatina 1 (HP1) y reduce los niveles generales de heterocromatina in vivo. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes que se encuentran en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, se sabe que desmetila a H3K9 y H3K36 trimetiladas. La desmetilación de histonas por JMJD2C ocurre mediante una reacción de hidroxilación dependiente del hierro y α -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y el ferrilo posteriormente hidroxila un grupo metilo de la lisina de H3K9, lo que libera formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis mediante el receptor nuclear PPAR y se sabe que participa en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Como se usa en la presente descripción, una "proteína JARID" incluye proteínas de la subfamilia JARID 1 (por ejemplo, proteínas JARID 1A, JARID 1B, JARID 1C y JARID 1D) y la subfamilia JARID2, así como homólogos de los mismos. Puede encontrarse una descripción adicional y listado de las proteínas JARID en Klose y otros, (2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo de zinc C5HC2.

JARID 1A, también denominada KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un par de unión de la proteína del retinoblastoma (Rb). Posteriormente, se encontró que JARID1A funciona como una desmetilasa de H3K4 trimetilada y dimetilada, y se ha encontrado que promueve el crecimiento celular, mientras que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la abrogación de JARID1A de las células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce la senescencia y la diferenciación y provoca la pérdida de la pluripotencia in vitro de las células madre embrionarias. Se ha descubierto que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha descubierto que la pérdida de JARID1A reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la desmetilasa de histonas de la proteína 2 de unión al retinoblastoma (RBP2) suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de *Rb1* o *Men1* (Lin y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y concluyeron que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad anticancerígena.

JARID1B, también denominado como KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en los experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se ha encontrado consistentemente que JARID 1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID 1B en los tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se ha encontrado que el 90 % de los carcinomas

ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha encontrado que JARID1B está regulado positivamente en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna y también se ha encontrado que está regulado positivamente en el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). También se ha encontrado que JARID1B reprime los genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3 σ , y se encontró que la atenuación de JARID1B aumenta los niveles de H3K4 trimetilada en estos genes.

Otras modalidades y usos serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas modalidades y no deben interpretarse como una limitación de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

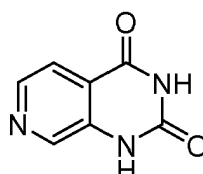
I. Síntesis química

A menos que se observe de cualquier otra manera, los reactivos y los solventes se usaron tal como se recibieron de los suministradores comerciales. Los solventes anhidros y la cristalería secada al horno se usaron para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice a menos que se observe de cualquier otra manera. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento J se informan en hercios. Para los espectros de protones se usó el pico del solvente como el pico de referencia. Los Ejemplos 1-118 son ejemplos de referencia.

Preparación I: 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

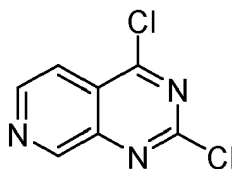


Etapa A: pirido[3,4-d]piridin-2,4(1H,3H)-diona



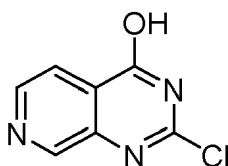
A una solución de 3-aminopiridin-4-carboxamida (5 g, 36,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió trifosgeno (11,9 g, 40,1 mmol) y TEA (7,4 g, 73 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró en agua. El sólido se filtró y se lavó con agua y THF. El sólido se secó para proporcionar 4,1 g (70 %) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Etapa B: 2,4-dicloropirido[3,4-d]pirimidina



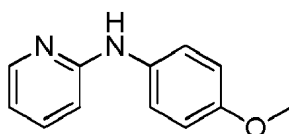
A una mezcla de pirido[3,4-d]piridin-2,4(1H,3H)-diona (2 g, 12,3 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió DIEA (3,15 g, 25 mmol) y POCl_3 (9,5 g, 61,4 milimoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. La solución se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa NaHCO_3 y salmuera. Los orgánicos se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25 % EA:PE) para proporcionar 1 g (41 %) del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

Etapa C: 2-cloropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



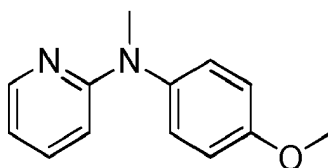
5
10
15
A una solución de 2,4-dicloropirido[3,4-d]pirimidina (1 g, 5 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,5 g, 12,5 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La solución se ajustó a pH=2 mediante el uso de HCl 5 N y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y THF y se secó para proporcionar 0,8 g (88 %) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,61 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz).

Preparación 1A: (4-metoxi-fenil)-piridin-2-il-amina



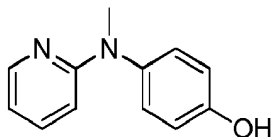
20
25
Una mezcla de 2-bromo-piridina (2,00 g, 12,7 mmol), 4-metoxi-fenilamina (1,56 g, 12,7 mmol), Pd(OAc)₂ (290 mg, 1,27 mmol), BINAP (791 mg, 1,27 mmol) y *t*-BuOK (2,84 g, 25,3 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 4 h a 125 °C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 15:1) para dar 1,78 g (70 %) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,67-6,68 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₅N₅O₂, 201; Encontrado, 201.

Preparación 1B: (4-metoxi-fenil)-metil-piridin-2-il-amina



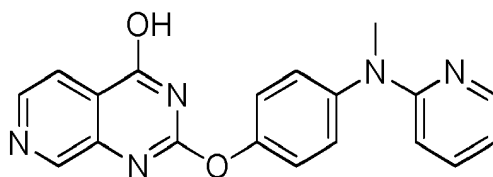
30
35
40
45
A una solución de (4-metoxi-fenil)-piridin-2-il-amina (1,78 g, 8,9 mmol) en DMF (20 ml) se añadió *t*-BuOK (2,0 g, 17,8 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota Mel (2,53 g, 17,8 mmol) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (30 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml*3), salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 1,47 g (77 %) del producto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₄N₂O, 215; Encontrado, 215.

Preparación 1C: 4-(metil-piridin-2-il-amino)-fenol



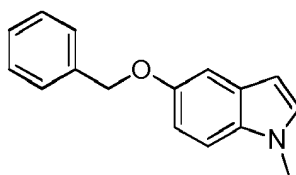
50
55
60
A una solución de (4-metoxi-fenil)-metil-piridin-2-il-amina (600 mg, 2,8 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió gota a gota BBr₃ (28 ml, 28 mmol, 1 M en DCM) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se inactivó cuidadosamente con MeOH a 0 °C. Los volátiles se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 450 mg (80 %) del producto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 6,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H). [M+H] Calculado para C₁₂H₁₂N₂O, 200; Encontrado, 201.

Ejemplo 1: 2-[4-(metil-piridin-2-il-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



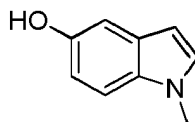
Una mezcla de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (408 mg, 2,25 mmol), 4-(metil-piridin-2-il-amino)-fenol (450 mg, 2,25 mmol), CS_2CO_3 (734 mg, 2,25 mmol) y CuI (428 mg, 2,25 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 130 °C en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC para obtener 156 mg (20 %) del compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,43 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,70-6,73 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 4H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,02-8,11 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,62-8,7 (m, 1H), 13,14 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 346; Encontrado, 346.

Preparación 2A: 5-benciloxi-1-metil-1H-indol



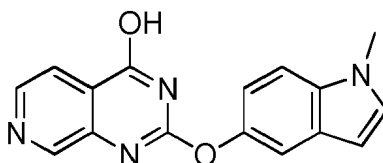
A una solución de 5-benciloxi-1H-indol (2,23 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (480 mg, en aceite mineral, 60 %, 12 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió MeI y la mezcla se agitó a rt durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (30 ml*3). Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 50:1) para dar 1,97 g (83 %) del producto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,77 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 ($J = 10,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$, 238; Encontrado, 238.

Preparación 2B: 1-metil-1H-indol-5-ol



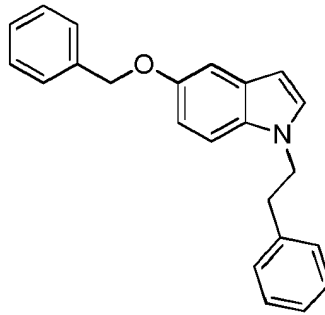
Una mezcla de 5-benciloxi-1-metil-1H-indol (1,97 g, 8,31 mmol) y Pd/C (0,5 g, 10 % húmedo) en EtOH se agitó durante toda la noche en atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para dar 1,2 g (98 %) del producto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,75 (s, 3H), 6,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$, 148; Encontrado, 148.

Ejemplo 2: 2-(1-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



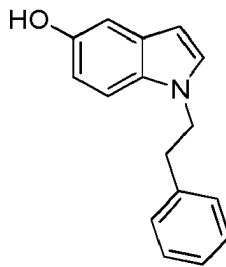
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 2,5 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-metil-1H-indol-5-ol de acuerdo con la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,83 (s, 3H), 6,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$, 293; Encontrado, 293.

Preparación 3A: 5-benciloxi-1-fenetil-1H-indol



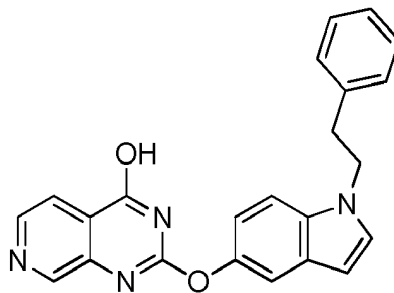
Una mezcla de 5-benciloxi-1H-indol (3,0 g, 13,5 mmol), (2-bromo-etil)-benceno (3,0 g, 16,1 mmol) y KOH (2,7 g, 40,4 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (20 ml*3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml*3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA 50:1) para dar 1,9 g (43 %) del producto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,08 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 4,29 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,33 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 4H), 7,31 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 7,6 Hz, 2H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₁NO, 328; Encontrado, 328.

Preparación 3B: 1-fenetil-1H-indol-5-ol



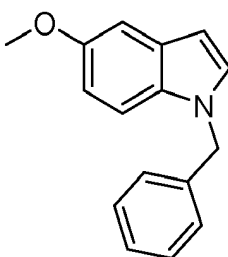
Una mezcla de 5-benciloxi-1-fenetil-1H-indol (1,9 g, 5,8 mmol) y Pd/C (0,5 g, 10 % húmedo) en EtOH se agitó en atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para dar 1,2 g (87 %) del producto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,08 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 4,29 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J= 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 5H). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅NO, 238; Encontrado, 238.

Ejemplo 3: 2-(1-fenetil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 1-fenetil-1H-indol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,10 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 4,44 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,06 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₁₈N₄O₂, 383; Encontrado, 383.

Preparación 4A: 1-bencil-5-metoxi-1H-indol



5

10

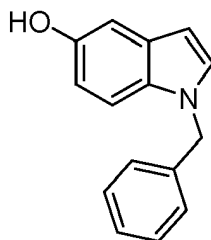
15

A una solución de 5-metoxi-1H-indol (1,50 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (480 mg, en aceite mineral, 60 %, 12 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió BnBr (2,09 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (30 ml*3). Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA 20:1) para dar 2,40 g (99 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₅NO, 238; Encontrado, 238.

Ejemplo 4B: 1-bencil-1H-indol-5-ol

20

25



30

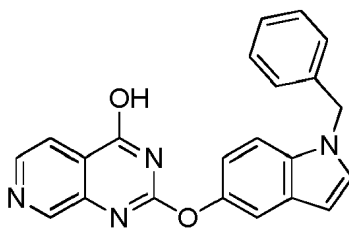
35

A una solución de 1-bencil-5-metoxi-1H-indol (2,40 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió BBr₃ (40 ml, 1,0 M en DCM, 40 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se basificó hasta pH 5 con una solución saturada de Na₂CO₃, y se extrajo con DCM (30 ml*3). Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA 10:1) para dar 1,20 g (53 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₃NO, 224; Encontrado, 224.

Ejemplo 4: 2-(1-bencil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

40

45



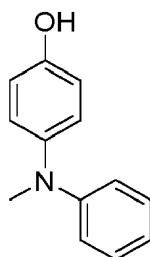
50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,45 (s, 2H), 6,53 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,63 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,15 (brs, 2H), 13,04 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₆N₄O₂, 369; Encontrado, 369.

Preparación 5A: 4-(metil-fenil-amino)-fenol

55

60

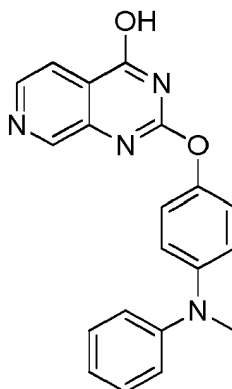


65

A una suspensión de 4-bromo-fenol (2,00 g, 12 mmol), metil-fenil-amina (1,48 g, 14 mmol), Pd₂(dba)₃ (267 mg, 0,29 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-bifenilo (121 mg, 0,35 mmol) en tolueno (40 ml) se añadieron LiHMDS (25 ml, 1,0 M en THF, 25 mmol) en porciones en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante toda la

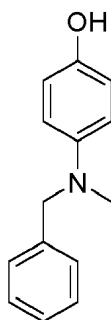
noche, se acidificó a pH 6 con HCl 1 N, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA 10:1) para dar 2 g (87 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₃NO, 200; Encontrado, 200.

5 Ejemplo 5: 2-[4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



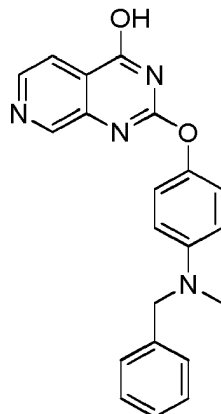
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(metil-fenil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,30 (s, 3H), 6,97-7,08 (m, 5H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,51-8,78 (m, 2H), 13,06 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₆N₄O₂, 345; Encontrado, 345.

30 Preparación 6A: 4-(bencil-metil-amino)-fenol



45 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41 % a partir de 4-bromo-fenol y bencil-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₅NO, 214; Encontrado, 214.

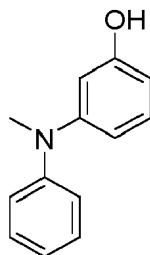
50 Ejemplo 6: 2-[4-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(bencil-metil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,04 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,47-8,96 (m, 2H), 12,98 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₈N₄O₂, 359; Encontrado, 359.

Preparación 7A: 3-(metil-fenil-amino)-fenol

5

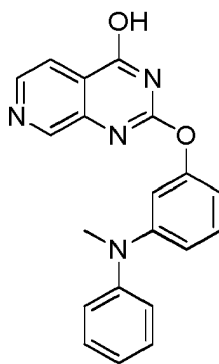


10

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78 % a partir de 3-bromo-fenol y metil-fenil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{13}H_{13}NO$, 200; Encontrado, 200.

Ejemplo 7: 2-[3-(metil-fenil-amino)-fenoxy]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

20



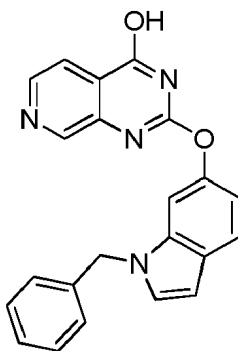
25

30

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 3-(metil-fenil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3,31 (s, 3H), 6,79-6,86 (m, 3H), 7,05 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,88-7,95 (m, 1H), 8,45-8,73 (m, 2H), 13,03 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{20}H_{16}N_4O_2$, 345; Encontrado, 345.

Ejemplo 8: 2-(1-bencil-1H-indol-6-iloxy)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

40



45

50

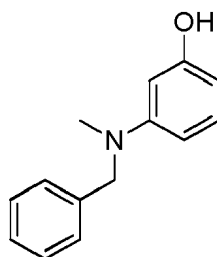
55 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indol-6-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,41 (s, 2H), 6,55 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,52-8,63 (m, 2H), 13,07 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{22}H_{16}N_4O_2$, 369; Encontrado, 369.

Preparación 9A: 3-(bencil-metil-amino)-fenol

60

65

5



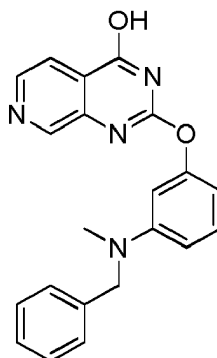
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24 % a partir de 3-bromo-fenol y bencil-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{15}NO$, 214; Encontrado, 214.

15

Ejemplo 9: 2-[3-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

20



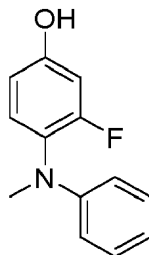
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 3-(bencil-metil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3,03 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,64-6,69 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 7H), 7,92-8,20 (br, 2H), 13,02 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 359; Encontrado, 359.

35

Preparación 10A: 3-fluoro-4-(metil-fenil-amino)-fenol

40



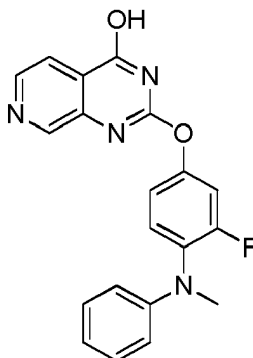
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18 % a partir de 4-bromo-3-fluoro-fenol y metil-fenil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{13}H_{12}FNO$, 218; Encontrado, 218.

50

Ejemplo 10: 2-[3-fluoro-4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

55

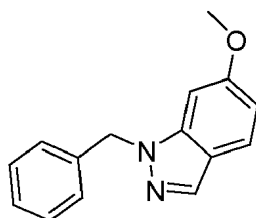


60

65

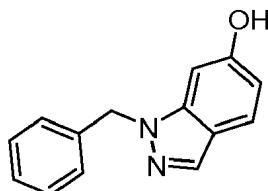
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 4 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 3-fluoro-4-(metil-fenil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,32 (s, 3H), 6,68-6,77 (m, 5H), 7,17-7,20 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 2H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₅FN₄O₂, 363; Encontrado, 363.

Preparación 11A: 1-bencil-6-metoxi-1H-indazol



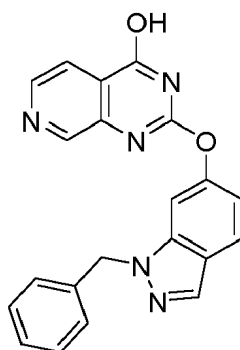
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 62 % a partir de 6-metoxi-1H-indazol y bromometil-benceno de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,78 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₄N₂O, 239; Encontrado, 239.

Preparación 11B: 1-bencil-1H-indazol-6-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69 % a partir de 1-bencil-6-metoxi-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,51 (s, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₄H₁₂N₂O, 225; Encontrado, 225.

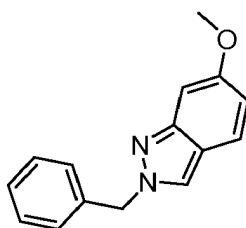
Ejemplo 11: 2-(1-bencil-1H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indazol-6-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,64 (s, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 5H), 7,79-7,91 (m, 3H), 8,17 (m, 1H), 8,44-8,78 (m, 2H), 13,20 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₅N₅O₂, 370; Encontrado, 370.

Preparación 12A: 2-bencil-6-metoxi-1H-indazol

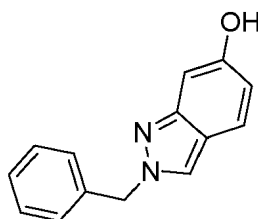
5



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31 % a partir de 6-metoxi-1H-indazol y bromometil-benceno de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4A. [M+H] Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O$, 239; Encontrado, 239.

15 Preparación 12B: 2-bencil-1H-indazol-6-ol

20



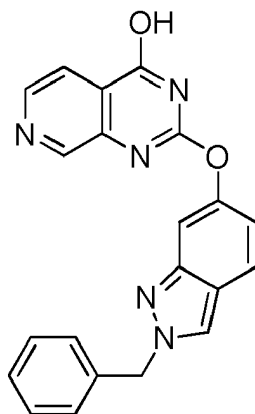
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74 % a partir de 2-bencil-6-metoxi-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4B. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{12}N_2O$, 225; Encontrado, 225.

Ejemplo 12: 2-(2-bencil-2H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

30

35

40



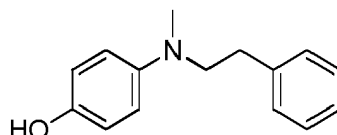
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 1 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 2-bencil-1H-indazol-6-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,66 (s, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 8,49-8,65 (m, 3H), 13,11 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{15}N_5O_2$, 370; Encontrado, 370.

50

Preparación 13A: 4-[metil(2-feniletíl)amino]fenol

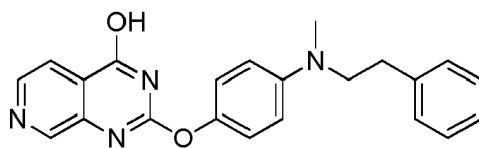
55



60 A una solución de 4-bromofenol (2,0 g, 11,56 mmol) y metil(2-feniletíl)amina (1,88 g, 13,9 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (110 mg, 0,12 mmol) y diciclohexil(2-fenilfenil)fosfina (98 mg, 0,28 mmol), luego se añadió LiHMDS (25,4 ml, 25,4 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante toda la noche a 65 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1,52 g (58 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $C_{15}H_{17}NO$, 228; Encontrado, 228.

65 Ejemplo 13: 2-{4-[metil(2-feniletíl)amino]fenoxi}piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol

5



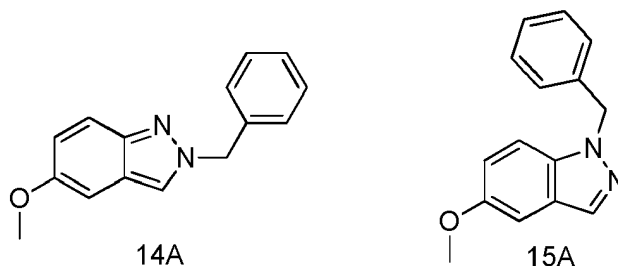
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[metil(2-feniletil)amino]fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, 373; Encontrado, 373.

Preparación 14A y 15A: 5-metoxi-2-bencil-2H-indazol y 5-metoxi-1-bencil-1H-indazol

15

20



25

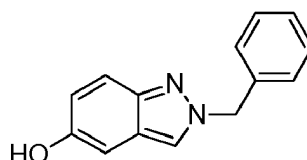
30

A una solución de 5-metoxi-1H-indazol (1,0 g, 6,76 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,76 mmol) y BnBr (1,38 g, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 3 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EA. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 576 mg del producto 14A (54 %) y 863 mg del producto 15A (36 %). 14A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,81 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H). 15A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 2,8, 6,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 7,94 (s, 1H).

Preparación 14B: 2-bencil-2H-indazol-5-ol

35

40

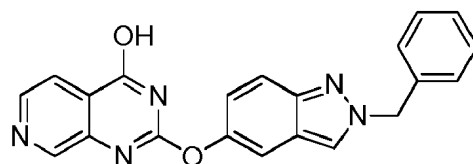


45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47 % a partir de 5-metoxi-2-bencil-2H-indazol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1C. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 225; Encontrado 225.

Ejemplo 14: 2-[2-bencil-2H-indazol-5-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol

50



55

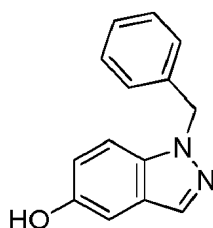
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 2-bencil-2H-indazol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 5,66 (s, 2H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 5H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 370; Encontrado, 370.

60

Preparación 15B: 1-bencil-1H-indazol-5-ol

65

5

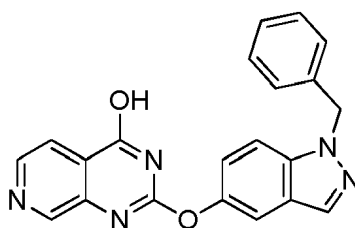


10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75 % a partir de 5-metoxi-1-bencil-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1C. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{12}N_2O$, 225; Encontrado, 225.

Ejemplo 15: 2-(1-bencil-1H-indazol-5-iloxi)-piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol

15

20

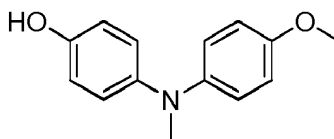


25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indazol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 5,71 (s, 2H), 7,22-7,41 (m, 9H), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{15}N_5O_2$, 370; Encontrado, 370.

Preparación 16A: 4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenol

30

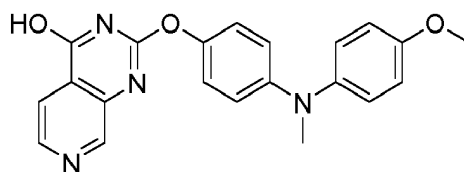
35



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % a partir de 4-bromo-fenol y bencil-metil-amina de acuerdo con la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$, 230; Encontrado, 230.

40 Ejemplo 16: 2-{4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

45

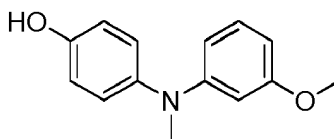


50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indazol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,26 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,76 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_3$, 375; Encontrado, 375.

Preparación 17A: 4-[(3-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenol

55

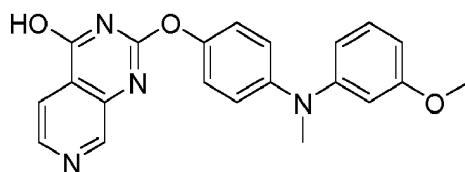
60



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % a partir de 4-bromo-fenol y bencil-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{15}NO_2$, 230; Encontrado, 230.

65 Ejemplo 17: 2-{4-[(3-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

5

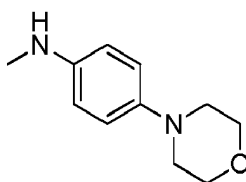


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 1-bencil-1H-indazol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,29 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,54-6,61 (m, 3H), 7,08-7,27 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,08 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$, 375; Encontrado, 375.

Preparación 18A: metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina

15



20

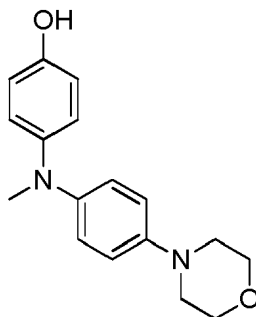
25

Una solución de 4-morfolin-4-il-fenilamina (4 g, 22,5 mmol) en HCOOH (40 ml) se calentó a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda la noche. La solución se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. Al residuo en THF (100 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de LiAlH_4 2M (33 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. Se añadió H_2O (3 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de solución de NaOH al 10 % (6 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA 2:1) para dar 4 g (93 %) del compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 193; Encontrado, 193.

30

Preparación 18B: 4-[metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenol

35



40

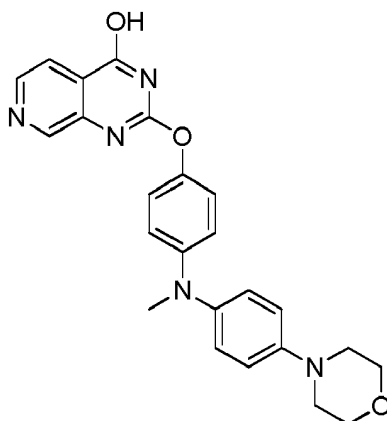
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % a partir de 4-bromo-fenol y metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 285; Encontrado, 285.

50

Ejemplo 18: 2-[4-[metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxy]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

55

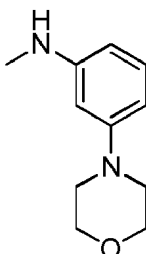


60

65

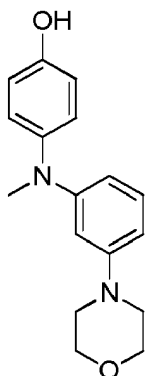
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 2 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,05-3,10 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,06 – 7,12 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,49-8,53 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,03 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_3$, 430; Encontrado, 430.

Preparación 19A: metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina



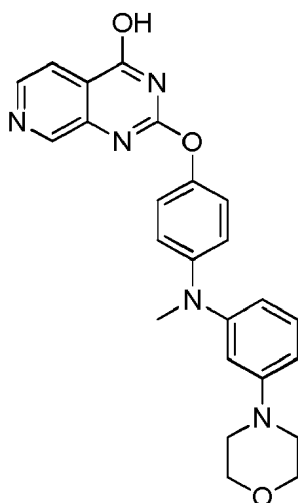
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % a partir de 3-morfolin-4-il-fenilamina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 18. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 193; Encontrado, 193.

Preparación 19B: 4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45 % a partir de 4-bromo-fenol y metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina de acuerdo con el procedimiento de preparación de 5A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, 285; Encontrado, 285.

Ejemplo 19: 2-[4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

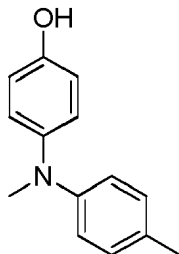


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 3 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3,06-3,09 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 4H), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H),

6,97-6,99 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,03 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{55}N_5O_3$, 430; Encontrado, 430.

Preparación 20: 4-(metil-*p*-tolil-amino)-fenol

5



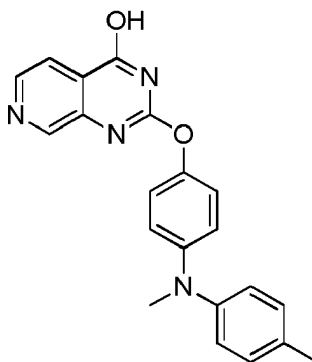
10

15

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53 % a partir de 4-bromo-fenol y metil-*p*-tolil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{15}NO$, 214; Encontrado, 214.

Ejemplo 20: 2-[4-(metil-*p*-tolil-amino)-fenoxy]-pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ol

20



25

30

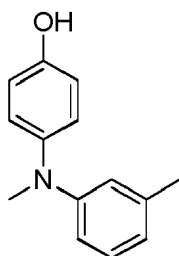
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 18 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-*d*]pirimidin-4-ol y 4-(metil-*p*-tolil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 2,33 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,07 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{21}H_{18}N_4O_2$, 359; Encontrado, 359.

40

Preparación 21: 4-(metil-*m*-tolil-amino)-fenol

45



50

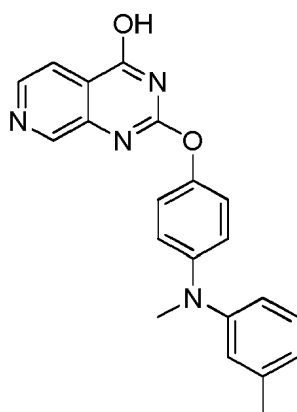
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53 % a partir de 4-bromo-fenol y metil-*m*-tolil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{14}H_{15}NO$, 214; Encontrado, 214.

55

Ejemplo 21: 2-[4-(metil-*m*-tolil-amino)-fenoxy]-pirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ol

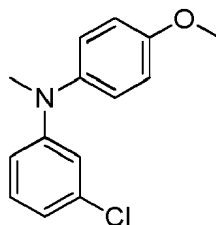
60

65



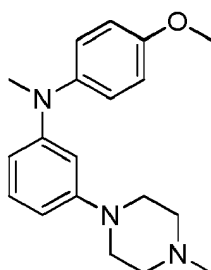
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(metil- *m* -tolil-amino)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,28 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 6,82-6,88 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₈N₄O₂, 359; Encontrado, 359.

25 Preparación 22A: (3-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina



35 A una solución de (3-cloro-fenil)-metil-amina (10 g, 71 mmol) en tolueno se le añadió 1-bromo-4-metoxi-benceno (14,0 g, 74,5 mmol), bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (270 mg, 0,71 mmol), Pd₂(dba)₃ (650 mg, 0,71 mmol), *t*-BuOK (12,0 g, 106,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el solvente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA 50:1) para dar 15 g (86 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₄ClNO, 248; Encontrado, 248.

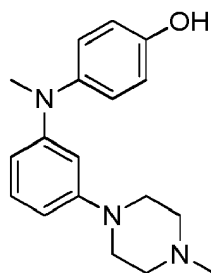
40 Preparación 22B: (4-metoxi-fenil)-metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina



55 A una solución de ((3-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina (2,0 g, 8,1 mmol) en tolueno se añadió 1-metil-piperazina (0,97 g, 9,7 mmol), bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (155 mg, 0,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (450 mg, 0,48 mmol), *t*-BuOK (2,5 g, 22,3 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 20:1) para dar 1,1 g (48 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₅N₃O, 312; Encontrado, 312.

60 Preparación 22C: 4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amino}-fenol

5



10

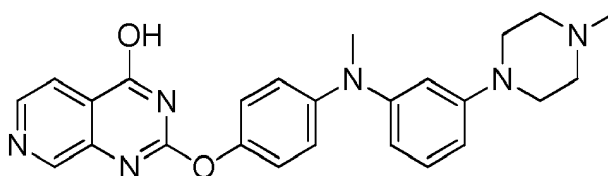
15

A una solución de (4-metoxi-fenil)-metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina (1,0 g, 3,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 (20 ml, 1 M) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. Luego, la mezcla se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, se inactivó con MeOH y el PH de la solución se neutralizó con NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 370 mg (39 %) del compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, 298; Encontrado, 298.

20

Ejemplo 22: 2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amino}-fenoxi)-pirido [3,4-d] pirimidin-4-ol

25



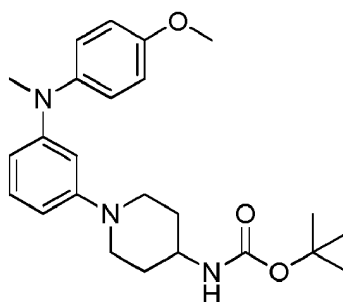
30

Una mezcla de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (200 mg, 1,1 mmol), 4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amino}-fenol (370 mg, 1,24 mmol), Cs_2CO_3 (400 mg, 1,22 mmol) y CuI (230 mg, 1,22 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante toda la noche a $130\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 30 mg (6 %) del producto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,24 (s, 3H), 2,47-2,49 (m, 4H), 3,10-3,12 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 6,49 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,96-7,17 (m, 5H), 7,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$, 443; Encontrado, 443.

35

Preparación 23A: éster terc-butílico del ácido (1-{3-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-carbámico

40



45

50

A una solución de ((3-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amino) (3,0 g, 12,1 mmol) en tolueno se añadió éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico (3,65 g, 18,2 mmol), S-Phos (250 mg, 0,61 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (670 mg, 0,73 mmol), *t*-BuOK (2,74 g, 24,5 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a $95\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 0,65 g (27 %) del compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 412; Encontrado, 412.

55

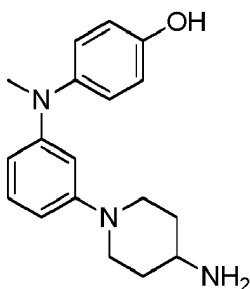
Preparación 23B: 4-[[3-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-metil-amino]-fenol

60

65

5

10



15

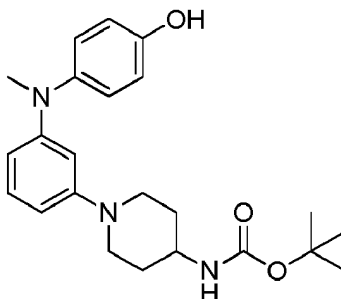
A una solución de éster terc-butílico del ácido (1-{3-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-carbámico (650 mg, 1,58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió BBr_3 (10 ml, 1 M) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. Luego, la mezcla se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, se inactivó con MeOH y el PH de la solución se neutralizó con NaHCO_3 acuoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 360 mg (77 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, 298; Encontrado, 298.

20

Preparación 23B: éster terc-butílico del ácido (1-{3-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-carbámico

25

30



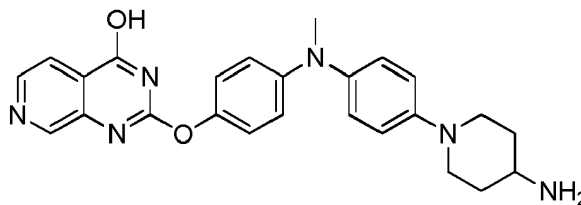
35

A una solución del compuesto 4-[[3-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-metil-amino]-fenol (360 mg, 1,21 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 1N NaOH (2,42 ml) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (287 mg, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 5:1) para dar 400 mg (83 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 398; Encontrado, 398.

40

Ejemplo 23: 2-(4-[[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-metil-amino]-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

45



50

Una mezcla de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (150 mg, 0,83 mmol), éster terc-butílico del ácido (1-{3-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-piperidin-4-il)-carbámico (400 mg, 1,24 mmol), Cs_2CO_3 (300 mg, 0,92 mmol) y CuI (175 mg, 0,92 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante toda la noche a $130\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 30 mg de producto protegido con boc, que posteriormente se recogió en DCM (10 ml). Se añadió TFA (2 ml) a la solución y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. El solvente se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 10 mg (3 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$, 443; Encontrado, 443.

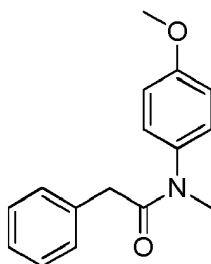
55

Preparación 24A: N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida

60

65

5



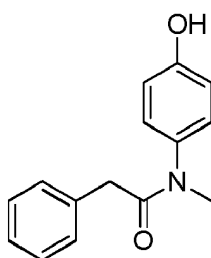
10

15

Se añadió cloruro de fenilacetilo (2,0 g, 1,31 mmol) a 0 °C a una solución de (4-metoxi-fenil)-metil-amina (1,5 g, 1,1 mmol) y TEA (2,2 g, 2,2 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y se inactivó con NH₄Cl. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 5:1) para dar 2,0 g (71 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₇NO₂, 256; Encontrado, 256.

Preparación 24B: N-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida

20



25

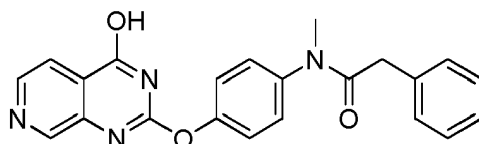
30

A una solución de N-(4-metoxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida (2,0 g, 10 mmol) en DCM (20 ml) se añadió BBr₃ (40 ml, 1,0 M en DCM, 40 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se basificó hasta pH 5 con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (30 ml*3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 2:1) para dar 1,5 g (94 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₅NO₂, 242; Encontrado, 242.

35

Ejemplo 24: N-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-N-metil-2-fenil-acetamida

40



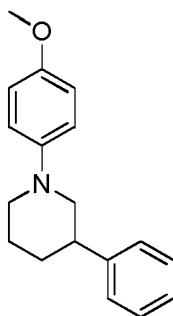
45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y N-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,20 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 7,05-7,40 (m, 9H), 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,07 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₃, 387; Encontrado, 387.

50

Preparación 25A: 1-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-piperidina

55



60

65

A una solución de 1-bromo-4-metoxi-benceno (0,5 g, 2,9 mmol) en tolueno se añadió 3-fenil-piperidina (0,5 g, 3,2 mmol), S-Phos (60 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (160 mg, 0,17 mmol), *t*-BuOK (0,81 g, 7,23 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el

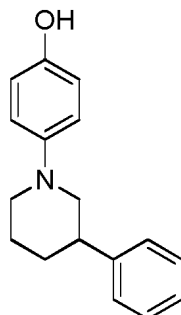
solvente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 0,5 g (52 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₈H₂₁NO, 268; Encontrado, 268.

Preparación 25B: 4-(3-fenil-piperidin-1-il)-fenol

5

10

15

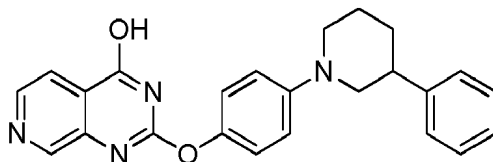


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53 % a partir de 1-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-piperidina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 22C. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO, 254; Encontrado, 254.

20

Ejemplo 25: 2-[4-(3-fenil-piperidin-1-il)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

25



30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(3-fenil-piperidin-1-il)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,62-1,94 (m, 4H), 2,72-2,83 (m, 3H), 3,69-3,76 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 12,0Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 12,0Hz, 2H), 7,19-7,35 (m, 5H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₂, 399; Encontrado, 399.

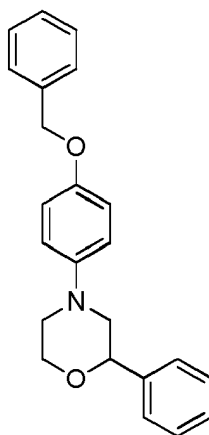
35

Preparación 26A: 4-(4-benciloxi-fenil)-2-fenil-morfolina

40

45

50



55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 80 % a partir de 2-fenilmorfolina y 1-(benciloxi)-4-bromobenceno de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 25A. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃NO₂, 346; Encontrado, 346.

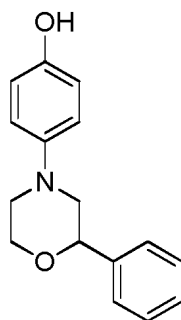
60

Preparación 26B: 4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenol

65

5

10



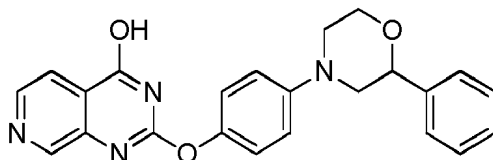
15

A una solución de 4-(4-benzyloxi-fenil)-2-fenil-morfolina (1,5 g, 3,9 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (0,15 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 0,99 g (99 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₇NO₂, 256; Encontrado, 256.

20

Ejemplo 26: 2-[4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

25

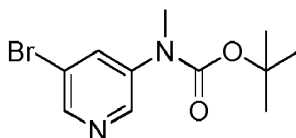


30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,25-2,63 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 3,27-3,86 (m, 3H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 7,06 (d, J = 12,8Hz, 2H), 7,17 (d, J = 12,4Hz, 2H), 7,29-7,48 (m, 5H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 13,07 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₃, 401; Encontrado, 401.

35

Preparación 27A: éster terc-butílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-metil-carbámico



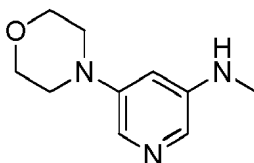
40

Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-carbámico (3,4 g, 12,5 mmol) en THF (10 ml) a una solución de NaH (0,75 g, 18,8 mmol, 60 % en aceite mineral) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 10 min. Se añadió CH₃I (2,13 g, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 2,7 g (76 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₅BrN₂O₂, 287; Encontrado, 287.

45

Preparación 27B: metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina

50



55

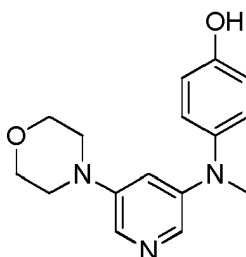
A una solución de éster terc-butílico del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-metil-carbámico (200 mg, 0,7 mmol) en tolueno se añadió morfolina (120 mg, 1,4 mmol), BINAP (87 mg, 0,14 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,07 mmol), Cs₂CO₃ (2,5 g, 2,1 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche en atmósfera de N₂. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 1:1) para dar un producto protegido con boc, que se disolvió en DCM (2 ml). Se añadió TFA a la solución y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La solución se concentró para dar 100 mg (74 %) del compuesto del título como la sal de TFA. [M+H] Calculado para C₁₀H₁₅N₃O, 194; Encontrado, 194.

60

Preparación 27C: 4-[metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amino]-fenol

65

5

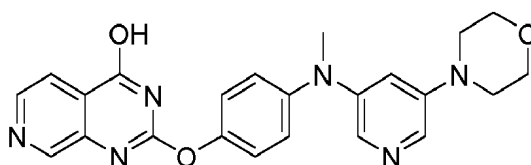


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34 % a partir de 4-bromo-fenol y metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂, 286; Encontrado, 286.

15 Ejemplo 27: 2-[4-[metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amino]-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

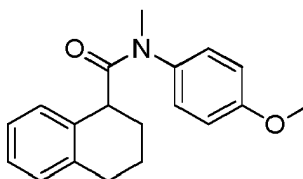
20



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 10 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,12-3,13 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₆O₃, 431; Encontrado, 431.

30 Preparación 28A: ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico (4-metoxi-fenil)-metil-amida

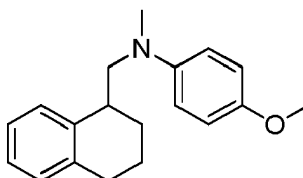
35



40 Se añadió SOCl₂ (2 ml) a una solución de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico (0,6 g, 3,4 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. El solvente se concentró y el residuo se añadió a una mezcla de (4-metoxi-fenil)-metilamina (470 mg, 3,4 mmol) y TEA (2 ml) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 h y se inactivó con HCl 1N (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 4:1) para dar 630 mg (63 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₁NO₂, 296; Encontrado, 296.

45 Preparación 28B: (4-metoxi-fenil)-metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amina

50

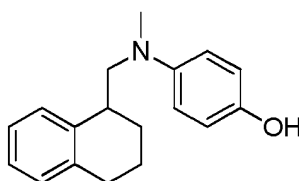


55 A una solución de (4-metoxifenil)-metil-amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico (600 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió BH₃ (8 ml, 1 N en Me₂S). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, se enfrió hasta RT y se inactivó con MeOH. La solución se ajustó hasta PH=9 con NaOH 1 N y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 300 mg (53 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₃NO, 282; Encontrado, 282.

60 Preparación 28C: 4-[metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenol

65

5

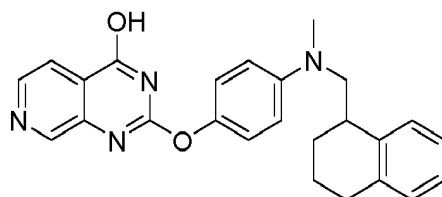


10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82 % a partir de 4-bromo-fenol y (4-metoxi-fenil)-metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $C_{18}H_{21}NO$, 268; Encontrado, 268.

Ejemplo 28: 2-{4-[metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

15



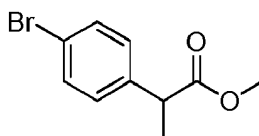
20

25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,65-1,89 (m, 4H), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,29-3,56 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,07-7,22 (m, 6H), 7,86 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,99 (s, 1H). [M+H] Calculado para $C_{25}H_{24}N_4O_2$, 413; Encontrado, 413.

Preparación 29A: éster metílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-propiónico

30



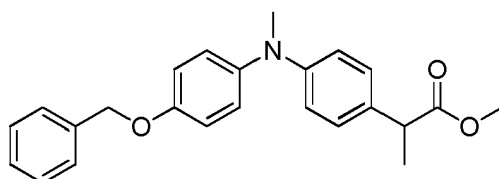
35

40

A una solución de éster metílico del ácido (4-bromo-fenil)-acético (1,0 g, 4,37 mmol) en THF se añadió LDA (4,4 ml, 1 N) a -78 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se añadió CH_3I (0,74 g, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h, se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 0,6 g (57 %) del compuesto del título. [M + H] Calculado para $C_{10}H_{11}BrO_2$, 242; Encontrado, 242.

Preparación 29B: éster metílico del ácido 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propiónico

45



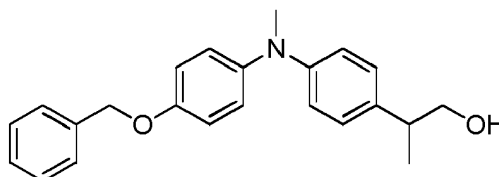
50

55

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-propiónico (0,6 g, 2,47 mmol) en tolueno se añadió (4-benciloxi-fenil)-metil-amina (526 mg, 2,47 mmol), X-Phos (140 mg, 0,29 mmol), $Pd(OAc)_2$ (33 mg, 0,15 mmol), Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,8 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. El solvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 0,7 g (76 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{25}NO_3$, 376; Encontrado, 376.

Preparación 29C: 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propan-1-ol

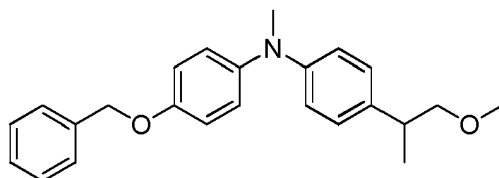
60



65

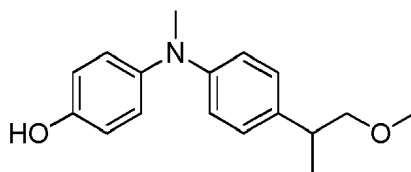
A una solución de éster metílico del ácido 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propiónico (0,7 g, 1,87 mmol) en THF (15 ml) se añadió LAH (1,6 ml, 1N) a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se calentó hasta RT, se inactivó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 0,6 g (92 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₅NO₂, 348; Encontrado, 348.

Preparación 29D: (4-benciloxi-fenil)-[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amina



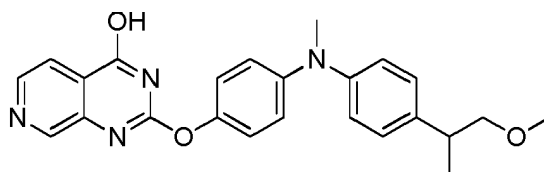
A una solución de 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propan-1-ol (1,5 g, 4,3 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaH (0,32 g, 7,8 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota MeI (0,92 g, 6,5 mmol) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EA (10 ml*3). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml*3), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 1,47 g (77 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₇NO₂, 362; Encontrado, 362.

Preparación 29E: 4-{[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenol



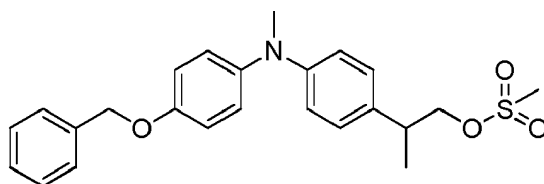
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 % a partir de (4-benciloxi-fenil)-[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amina de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 26B. [M+H] Calculado para C₁₇H₂₁NO₂, 272; Encontrado, 272.

Ejemplo 29: 2-{4-[(4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-{[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenol según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 (t, *J* = 9,2 Hz, 3 H), 2,91-2,95 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,01 (m, *J* = 11,2 Hz, 2H), 7,16-7,19 (m, 4H), 7,86 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃, 417; Encontrado, 417.

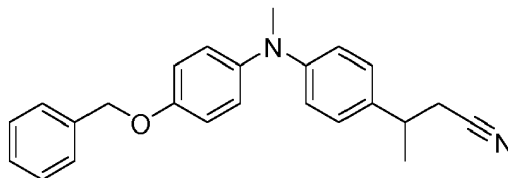
Preparación 30A: éster 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propílico del ácido metanosulfónico



A una solución de 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propan-1-ol (1,5 g, 4,32 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (0,72 g, 6,5 mmol) y MsCl (0,65 g, 5,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NH₄Cl acuoso, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se

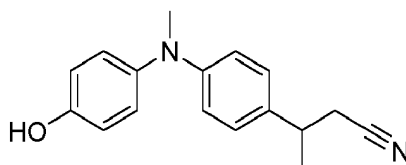
purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 3:1) para dar 1,4 g (76 %) del compuesto del título. [M+H]
Calculado para C₂₄H₂₇NO₄S, 426; Encontrado, 426.

Preparación 30B: 3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butironitrilo



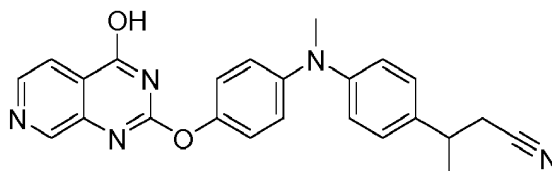
A una solución de éster 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propílico del ácido metanosulfónico (1,35 g, 3,17 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió KCN (0,4 g, 6,34 mmol) y 18-corona-6 (0,84 g, 3,17 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se inactivó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 5:1) para dar 0,56 g (50 %) del compuesto del título. [M+H]
Calculado para C₂₄H₂₄N₂O, 357; Encontrado, 357.

Preparación 30C: 3-{4-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butironitrilo



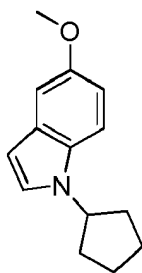
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % a partir de 3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butironitrilo de acuerdo con el procedimiento de la preparación 26B. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₈N₂O, 267; Encontrado, 267.

Ejemplo 30: 3-{4-[[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino]-fenil}-butironitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 3-{4-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butironitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 3H), 2,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 6,95-6,99 (m, 4H), 7,19-7,27 (m, 4H), 7,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂, 412; Encontrado, 412.

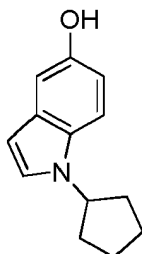
Preparación 31A: 1-ciclopentil-5-metoxi-1H-indol



A una solución de 5-metoxi-1H-indol (1,5 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (480 mg, en aceite mineral, 60 %, 12 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió bromo-ciclopentano (2,3 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (30 ml*3). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El

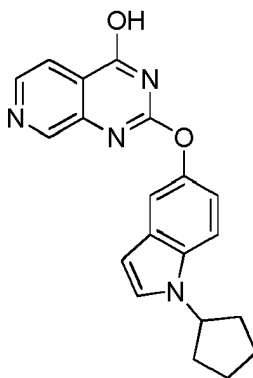
residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 450 mg (21 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₇NO, 216; Encontrado, 216.

Preparación 31B: 1-ciclopentil-1H-indol-5-ol



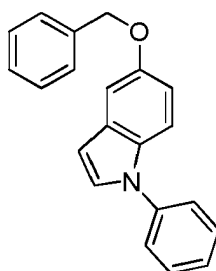
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 21 % a partir de 1-ciclopentil-5-metoxi-1H-indol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 4B. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₅NO, 202; Encontrado, 202.

Ejemplo 31: 2-(1-ciclopentil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 3 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-ciclopentil-1H-indol-5-ol según el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,72-1,76 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 4H), 2,15-2,21 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,51 (brs, 1H), 8,64 (brs, 1H). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₈N₄O₂, 347; Encontrado, 347.

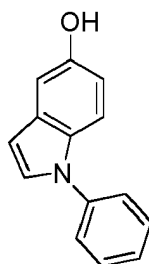
Preparación 32A: 5-benciloxi-1-fenil-1H-indol



Una mezcla de yodobenceno (1,83 g, 8,97 mmol), 5-benciloxi-1H-indol (2,0 g, 8,97 mmol), CuI (171 mg, 0,90 mmol) y Cs₂CO₃ (5,8 g, 17,94 mmol) en DMF (17 ml) se calentó durante toda la noche a 120 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE:EA, 15:1 a 10:1) para dar 1,29 g (49 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₂₁H₁₇NO, 300; Encontrado, 300.

Preparación 32B: 1-fenil-1H-indol-5-ol

5



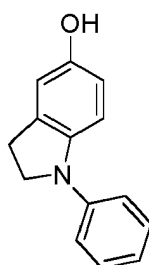
10

A una solución de 5-benciloxi-1-fenil-1H-indol (100 mg, 0,33 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió Pd/C (20 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche a RT en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró para dar 70 mg (100 %) del producto bruto del título. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₁NO, 210; Encontrado, 210.

15

Preparación 32C: 1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ol

20



25

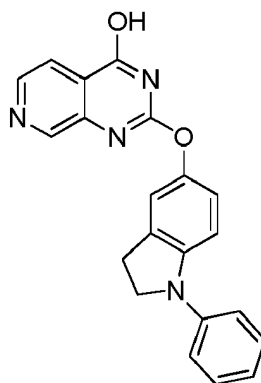
A una solución de 1-fenil-1H-indol-5-ol (500 mg, 2,4 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió NaBH₃ CN (1,2 g, 19,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a RT. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se basificó hasta pH 8 con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EA (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 200 mg (40 %) del producto bruto del título. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₅NO, 226; Encontrado, 226.

30

35

Ejemplo 32: 2-(1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

40



45

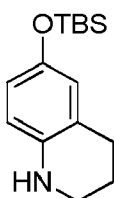
50

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 16 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,04 (brs, 1H). [M+H] Calculado para C₂₁H₁₆N₄O₂, 357; Encontrado, 357.

55

Preparación 33A: 6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

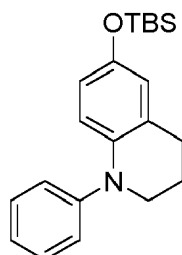
60



65

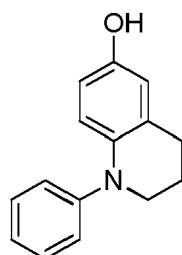
A una solución de 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol (1,0 g, 6,7 mmol) e imidazol (1,4 g, 20,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TBSCl (1,7 g, 7,4 mmol) a temperatura de baño helado y la reacción se agitó a RT durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 1,7 g (97 %) del producto del título.

Preparación 33B: 6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina



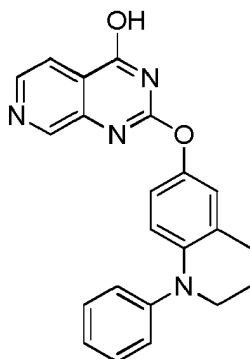
A una suspensión de 6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (100 mg, 0,38 mmol), yodobenceno (78 mg, 0,38 mmol), BINAP (24 mg, 0,038 mmol) y Cs₂CO₃ (248 mg, 0,76 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,019 mmol) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a reflujo durante toda la noche, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar 100 mg (78 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₉NOSi, 340; Encontrado, 340.

Preparación 33C: 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol



A una solución de 6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (700 mg, 2,1 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (4,1 ml, 1,0 M en THF, 4,1 mmol) a RT y la reacción se agitó a RT durante 30 min. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 6:1) para dar 250 mg (54 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₁₅H₁₅NO, 226; Encontrado, 226.

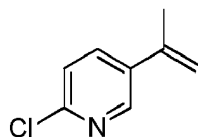
Ejemplo 33: 2-(1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,96-1,98 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,48 (brs, 1H), 8,68 (brs, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₂, 371; Encontrado, 371.

Preparación 34A: 2-cloro-5-isopropenil-piridina

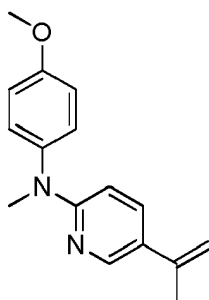
5



10 A una suspensión de 2-cloro-5-yodo-piridina (100 mg, 0,42 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (75 mg, 0,42 mmol), S-Phos (17 mg, 0,042 mmol) y K_3PO_4 (178 mg, 0,84 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,008 mmol) en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a reflujo durante toda la noche, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 50:1) para dar 30 mg (47 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C_8H_8ClN , 154; Encontrado, 154.

15 Preparación 34B: (5-isopropenil-piridin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina

20

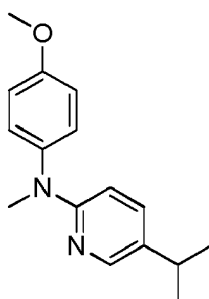


25

30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 77 % a partir de 2-cloro-5-isopropenil-piridin y (4-metoxi-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 34A. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{18}N_2O$, 255; Encontrado, 255.

Preparación 34C: (5-isopropil-piridin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina

35



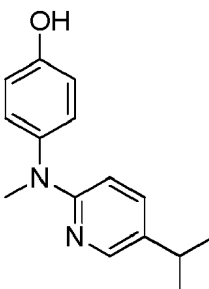
40

45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % a partir de (5-isopropenil-piridin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 32B. [M+H] Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O$, 257; Encontrado, 257.

50 Preparación 34D: 4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenol

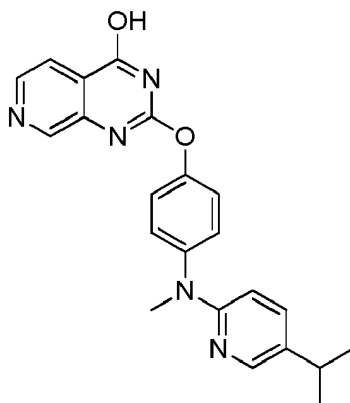
55



60

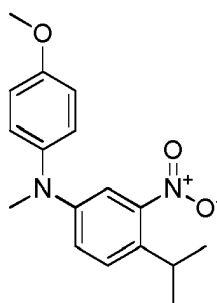
65 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59 % a partir de (5-isopropil-piridin-2-il)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4B. [M+H] Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O$, 243; Encontrado, 243.

Ejemplo 34: 2-{4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



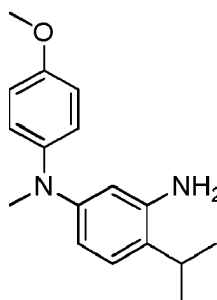
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 2,77-2,82 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,41 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 13,12 (s, 1H). [M+H] Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$, 388; Encontrado, 388.

Preparación 35A: (4-isopropil-3-nitro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81 % a partir de (4-metoxi-fenil)-metilamina y 4-bromo-1-isopropil-2-nitro-benceno de acuerdo con el procedimiento de la preparación 27B. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 301; Encontrado, 301.

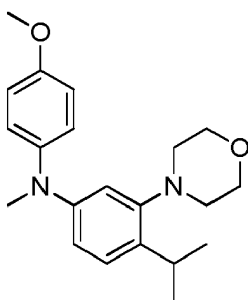
Preparación 35B: 4-isopropil-N1-(4-metoxi-fenil)-N1-metil-benceno-1,3-diamina



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 96 % a partir de (4-isopropil-3-nitrofenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 32B. [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 271; Encontrado, 271.

Preparación 35C: (4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina

5



10

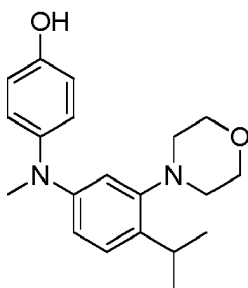
15

A una suspensión de 4-isopropil-N1-(4-metoxi-fenil)-N1-metil-benceno-1,3-diamina (2,0 g, 7,4 mmol), K_2CO_3 (5,1 g, 37,1 mmol) y NaI (2,0 g) en DMF (100 ml) se añadió 1-cloro-2-(2-cloro-etoxi)-etano (1,1 g, 7,4 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a RT. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 1,5 g (60 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2$, 341; Encontrado, 341.

20

Preparación 35D: 4-[(4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-metil-amino]-fenol

25



30

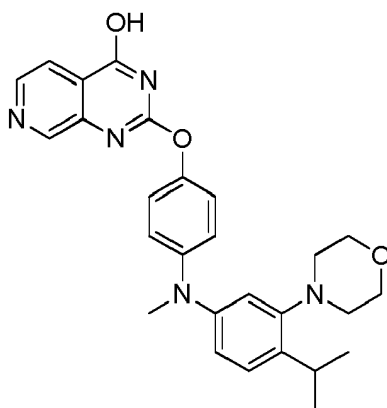
35

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59 % a partir de (4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4B. [M+H] Calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_2$, 327; Encontrado, 327.

40

Ejemplo 35: 2-{4-[(4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

45



50

55

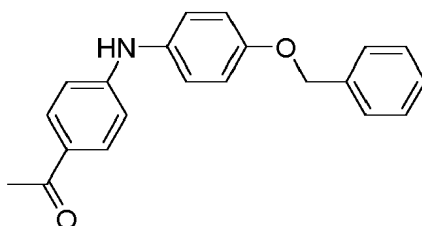
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,78 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,72 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,06 (brs, 1H). [M+H] Calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_3$, 472; Encontrado, 472.

60

Preparación 36A: 1-[4-(4-benciloxi-fenil-amino)-fenil]-etanona

65

5

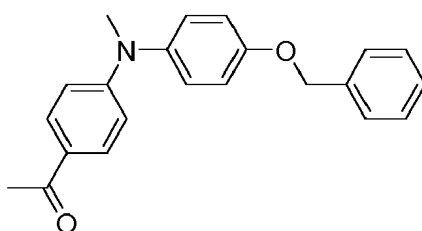


10 Una mezcla de 1-(4-bromo-fenil)-etanona (10 g, 0,05 mol), 4-benciloxi-fenilamina (12 g, 0,06 mol), X-Phos (1,2 g, 2,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,16 g, 1,26 mmol) y K₃PO₄ (16 g, 0,075 mol) en tolueno (200 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 5:1) para dar 11,7 g del producto del título. [M+H] Calculado para C₂₁H₁₉NO₂, 318; Encontrado, 318.

15

Preparación 36B: 1-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-etanona

20



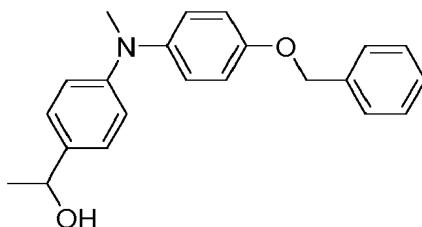
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 68 % a partir de 1-[4-(4-benciloxi-fenilamino)-fenil]-etanona de acuerdo con el procedimiento de la preparación 27A. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₁NO₂, 332; Encontrado, 332.

30

Preparación 36C: 1-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-etanol

35



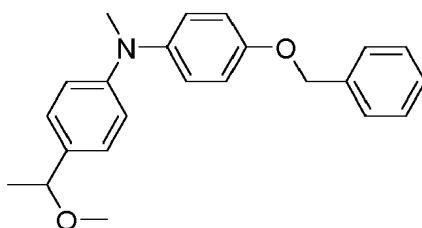
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 99 % a partir de 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil]-etanona de acuerdo con el procedimiento de la preparación 29C. [M+H] Calculado para C₂₂H₂₃NO₂, 334; Encontrado, 334.

45

Preparación 36D: (4-benciloxi-fenil)-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amina

50



55

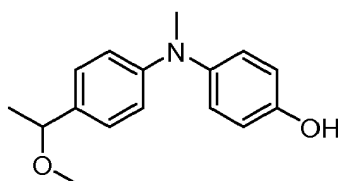
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45 % a partir de 1-[4-(4-benciloxi-fenilamino)-fenil]-etanona de acuerdo con el procedimiento de la preparación 29D. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₅NO₂, 348; Encontrado, 348.

60

Preparación 36E: 4-{[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amino}-fenol

65

5



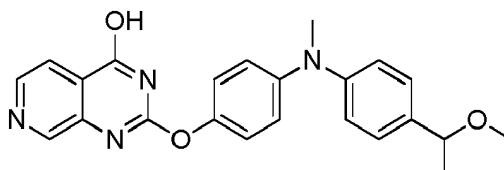
10

A una solución de (4-benciloxi-fenil)-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amina (0,947 g, 2,73 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd/C (0,10 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para dar 0,34 g (50 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₉NO₂, 258; Encontrado, 258.

15

Ejemplo 36: 2-{4-[[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

20



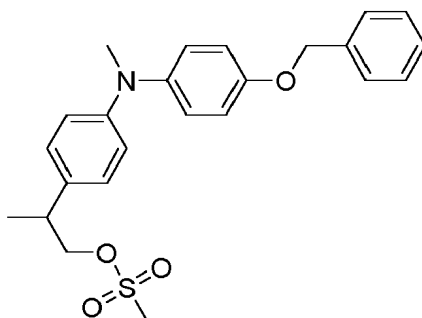
25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 4H), 7,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₂N₄O₃, 403; Encontrado, 403.

30

Preparación 37A: éster 2-{4-[[4-benciloxi-fenil]-metil-amino]-fenil}-propílico del ácido metanosulfónico

35



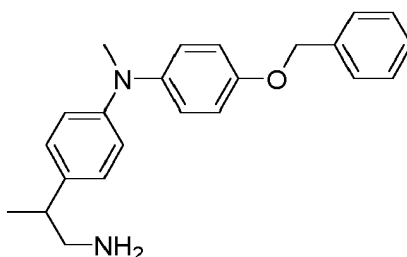
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 60 % a partir de 2-{4-[[4-benciloxi-fenil]-metil-amino]-fenil}-propan-1-ol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 30A. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₇NO₄S, 426; Encontrado, 426.

45

Preparación 37B: [4-(2-amino-isopropil)fenil]metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina

50



55

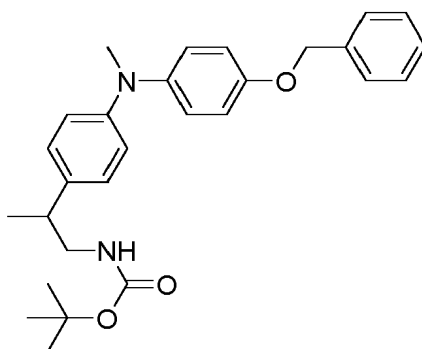
60

Una solución de éster 2-{4-[[4-benciloxi-fenil]-metil-amino]-fenil}-propílico del ácido metanosulfónico (3,5 g, 8,24 mmol) en NH₃/THF (20 ml) se agitó durante toda la noche a 148 °C en un tubo sellado. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 1,71 g (60 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₂₃H₂₆N₂O, 347; Encontrado, 347.

65

Preparación 37C: éster terc-butílico del ácido (2-{4-[[4-benciloxi-fenil]-metil-amino]-fenil}-propil)-carbámico

5

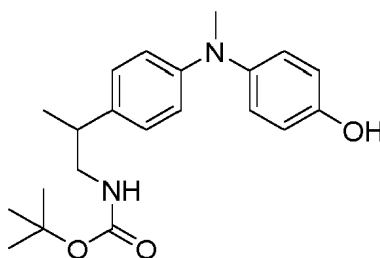


10

15 Una solución de [4-(2-amino-isopropil)fenil]metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina (1,7 g, 4,91 mmol), (Boc)₂O (1,29 g, 5,90 mmol) y TEA (744 mg, 7,37 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante 2 h a RT. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 1,67 g (76 %) del producto del título. [M+H] Calculado para C₂₈H₃₄N₂O₃, 447; Encontrado, 447.

20 Preparación 37D: éster terc-butílico del ácido (2-{4-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propil)-carbámico

25



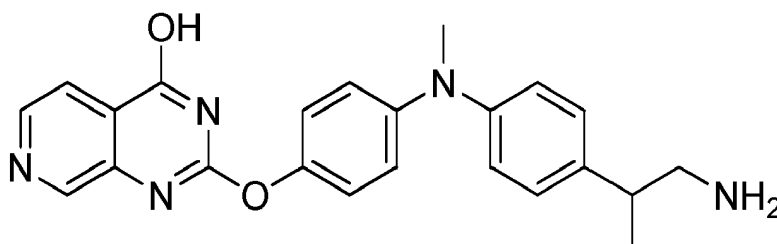
30

35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88 % a partir de éster terc-butílico del ácido (2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propil)-carbámico de acuerdo con el procedimiento de la preparación 36E. [M+H] Calculado para C₂₁H₂₈N₂O₃, 357; Encontrado, 357.

35

Ejemplo 37: 2-(4-{[4-(2-amino-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

40



45

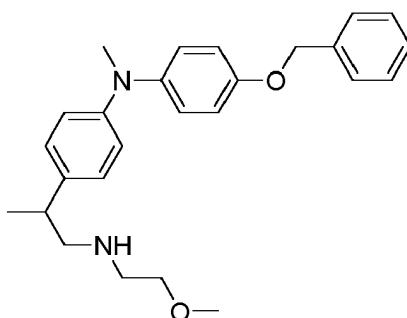
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 3,3 % a partir de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y (2-{4-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propil)-carbámico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,73-2,96 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 4H), 7,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₃N₅O₂, 402; Encontrado, 402.

50

55 Preparación 38A: (4-{2-[(2-metoxietil)amino]-isopropil}fenil)metil [4-(fenilmetoxi)fenil]amina

55

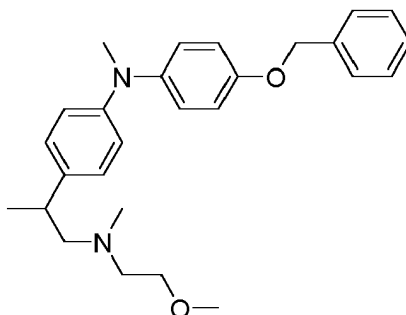
60



65

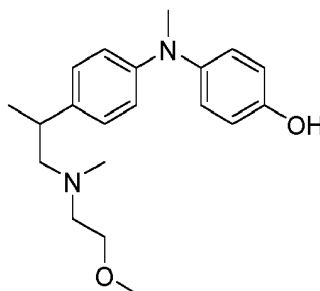
Una mezcla de éster del ácido 2-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-propil metanosulfónico (1,22 g, 2,88 mmol), 2-metoxi-etilamina (1,08 g, 14,4 mmol) y NaHCO₃ (720 mg, 8,64 mmol) se agitó en ACN (20 ml) durante toda la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para dar 1,14 g (100 %) del producto del título. [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₃₂N₂O₂, 405; Encontrado, 405.

Preparación 38B: (4-{2-[(2-metoxietil)metilamino]-isopropil}fenil)metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina



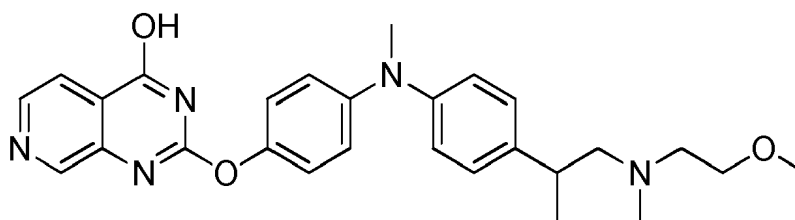
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 25 % a partir de (4-{2-[(2-metoxietil)amino]-isopropil}fenil)metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 27A. [M+H]⁺ Calculado para C₂₇H₃₄N₂O₂, 419; Encontrado, 419.

Preparación 38C: 4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-etil}-fenil metil-amino-fenol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100 % a partir de (4-{2-[(2-metoxietil) metilamino]-isopropil}fenil)metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina de acuerdo con el procedimiento para la preparación 36E. [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₈N₂O₂, 329; Encontrado, 329.

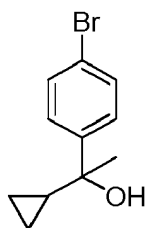
Ejemplo 38: 2-{4-[(4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-etil}-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-{4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-etil}-fenil)-metil-amino-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 1,12-1,14 (m, 3H), 2,59-2,60 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,04-3,66 (m, 12H), 6,94-7,12 (m, 8H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,34-8,35 (m, 1H), 8,73-8,74 (m, 1H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₇H₃₁N₅O₃, 474; Encontrado, 474.

Preparación 39A: 1-(4-bromo-fenil)-1-ciclopropil-etanol

5

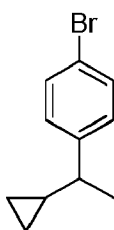


10 A una solución de (4-bromo-fenil)-ciclopropil-metanona (225 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió CH_3MgBr (0,4 ml, 1,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a RT. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso, se extrajo con EA (3x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 179 mg (75 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}$, 241; Encontrado, 241.

15

Preparación 39B: 1-bromo-4-(1-ciclopropil-etil)-benceno

20



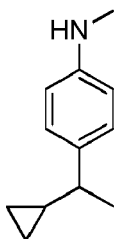
25

30 A una solución de 1-(4-bromo-fenil)-1-ciclopropil-etanol (138 mg, 0,575 mmol) en DCM (5 ml) a -78 °C se le añadió Et_3SiH (87 mg, 0,75 mmol) y TFA (131 mg, 1,15 mmol) en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó durante toda la noche a RT. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso, se extrajo con EA (3x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar 120 mg (94 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}$, 225; Encontrado, 225.

30

Preparación 39C: [4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amina

35



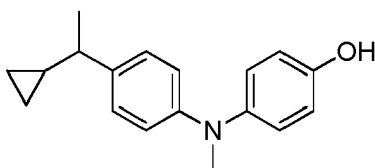
40

45 Una mezcla de 1-bromo-4-(1-ciclopropil-etil)-benceno (3,7 g, 16,52 mmol) y Cu (53 mg, 0,825 mmol) en una solución de metilamina (40 % en peso en H_2O , 35 ml) se agitó durante toda la noche a 100 °C en un tubo sellado. La reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con H_2O y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 10:1) para dar 440 mg (15 %) del producto del título. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$, 176; Encontrado, 176.

50

Preparación 39D: 4-[[4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amino]-fenol

55



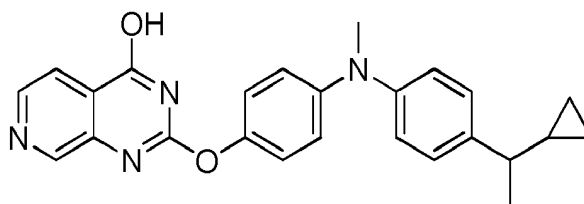
60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35 % a partir de [4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$, 268; Encontrado, 268.

Ejemplo 39: 2-(4-[[4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amino]-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

65

5



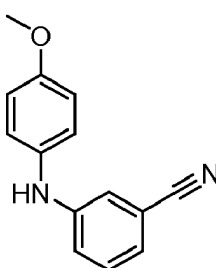
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 15 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[[4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,10-0,20 (m, 2H), 0,35-0,38 (m, 1H), 0,46-0,50 (m, 1H), 0,89-0,93 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,91-1,97 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 6,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,02 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 413; Encontrado, 413.

15

Preparación 40A: 3-(4-metoxi-fenil-amino)-benzonitrilo

20



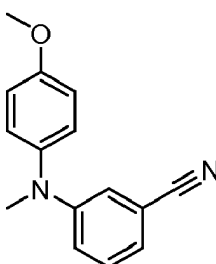
25

30

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55 % a partir de 1-bromo-4-metoxibenceno y 3-amino-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 225; Encontrado, 225.

Preparación 40B: 3-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-benzonitrilo

35



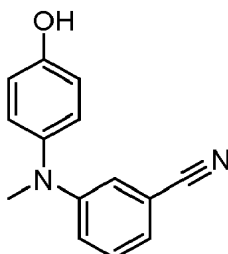
40

45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 67 % a partir de 3-(4-metoxi-fenil-amino)-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1B. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, 239; Encontrado, 239.

Preparación 40C: 3-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-benzonitrilo

50



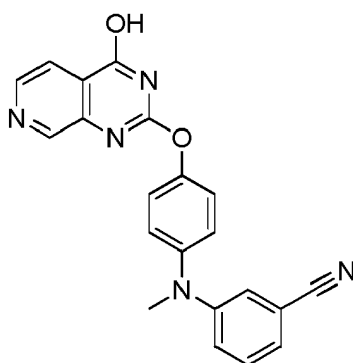
55

60

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39 % a partir de 3-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento de la preparación 4B. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 225; Encontrado, 225.

65

Ejemplo 40: 3-[[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino]-benzonitrilo



5

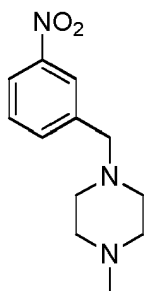
10

15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 37 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 3-[(4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,30 (s, 3H), 7,16-7,29 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$, 370; Encontrado, 370.

20 Preparación 41A: 1-metil-4-(3-nitro-bencil)-piperazina

25

30

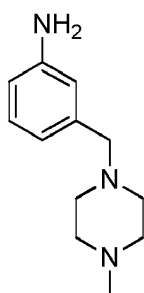


35 Una mezcla de 1-bromometil-3-nitro-benceno (5,0 g, 23 mmol), 1-metil-piperazina (2,3 g, 23 mmol) y K_2CO_3 (6,4 g, 46 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante toda la noche a RT. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar 3,2 g (59 %) del producto del título sin purificación adicional. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 236; Encontrado, 236.

40 Preparación 41B: 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

45

50



55

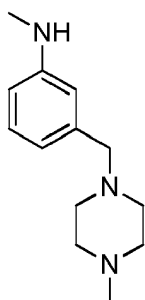
Una mezcla de 1-metil-4-(3-nitro-bencil)-piperazina (3,20 g, 13,6 mmol), Fe (7,60 g, 136 mmol), NH_4Cl (364 mg, 6,81 mmol) en EtOH (40 ml) y H_2O (10 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en metanol y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar 1,3 g (46 %) del producto del título sin purificación adicional. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3$, 206; Encontrado, 206.

60 Preparación 41C: metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina

65

65

5



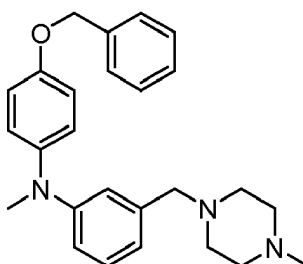
10

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57 % a partir de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 18A.

15

Preparación 41D: (4-benciloxi-fenil)-metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina

20



25

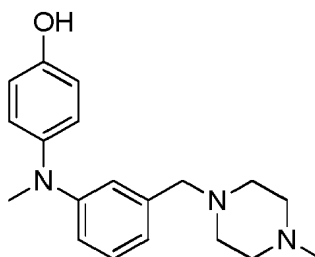
A una solución de metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina (1,0 g, 4,6 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 1-benciloxi-4-bromo-benceno (1,26 g, 4,79 mmol), bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (16 mg, 0,046 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42 mg, 0,046 mmol) y *t*-BuOK (767 mg, 6,85 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 110 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 1,29 g (70 %) del compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$, 402; Encontrado, 402.

30

35

Preparación 41E: 4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-fenol

40



45

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36 % a partir de (4-benciloxi-fenil)-metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 36E. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, 312; Encontrado, 312.

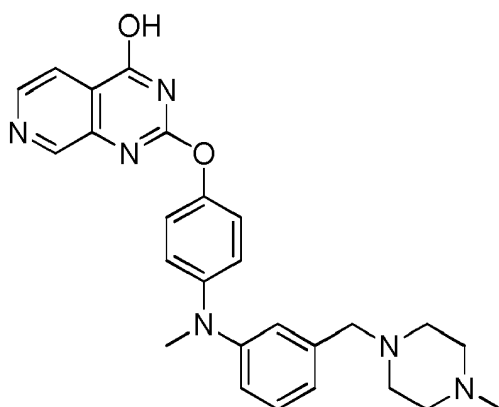
50

Ejemplo 41: 2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

55

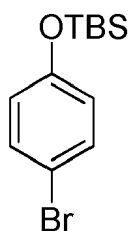
60

65



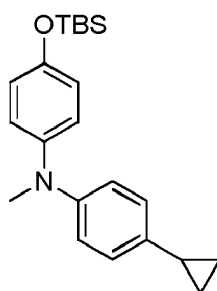
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,29 (s, 3H), 2,38-2,57 (m, 8H), 3,20 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 6,86-7,04 (m, 5H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₈N₆O₂, 457; Encontrado, 457.

Preparación 42A: (4-bromo-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano



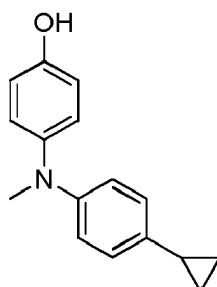
35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 90 % a partir de 4-bromo-fenol de acuerdo con el procedimiento de la preparación 33A. [M+H]⁺ Calculado para C₁₂H₁₉BrOSi, 288; Encontrado, 288.

Preparación 42B: [4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-(4-ciclopropil-fenil)-metil-amina



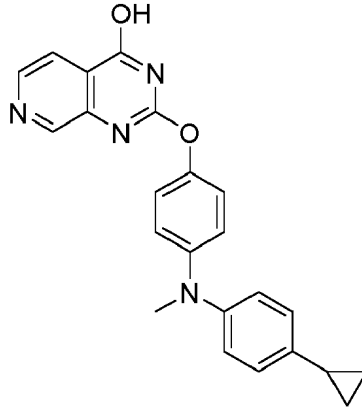
50 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 38 % a partir de (4-bromo-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano y (4-ciclopropil-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 41D. [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₃₁NOSi, 354; Encontrado, 354.

Preparación 42C: 4-[(4-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-fenol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 28 % a partir de [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-(4-ciclopropil-fenil)-metil-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 33C. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₇NO, 240; Encontrado, 240.

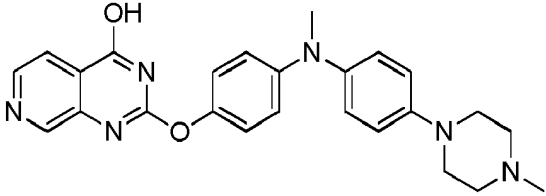
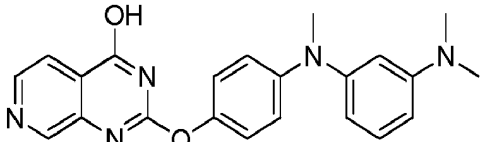
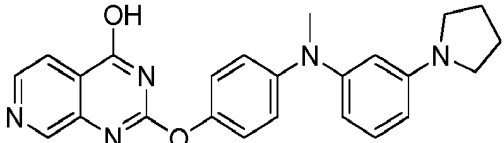
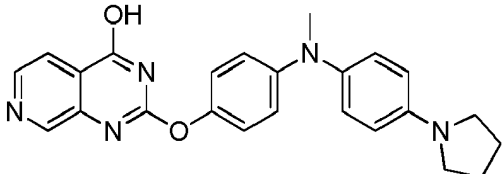
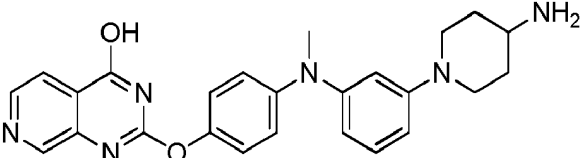
5 Ejemplo 42: 2-[4-[(4-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 3 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 4-[(4-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,60-0,63 (m, 2H), 0,86-0,90 (m, 2H), 1,86-1,88 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 6,88-7,16 (m, 8H), 7,84-7,86 (m, 1H), 8,47-8,49 (m, 1H), 8,68 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₃H₂₀N₄O₂, 385; Encontrado, 385,

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
43	<p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	360	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,15 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 6,61 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 5H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).
44	<p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	388	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,89 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 6,69 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 7,04-7,09 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
45	<p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,89 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,51 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,99-7,20 (m, 5H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

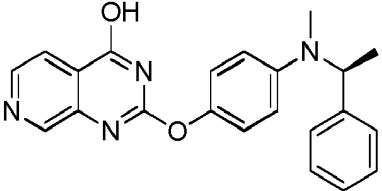
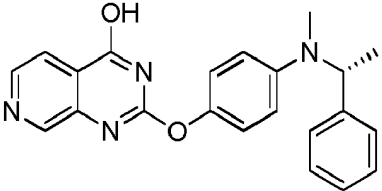
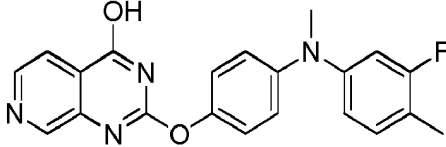
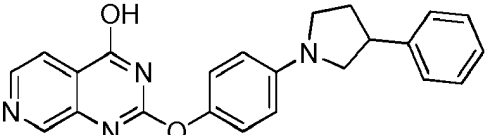
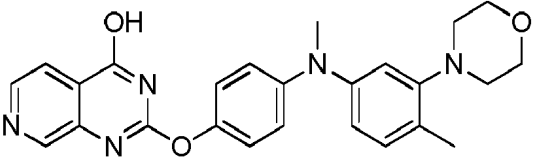
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
46	 <p data-bbox="368 680 874 712">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	443	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,23 (s, 3H), 2,47-2,49 (m, 4H), 3,10-3,12 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 6,74 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 7,02-7,09 (m, 4H), 7,82 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
47	 <p data-bbox="373 972 868 1003">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	388	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,87 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 6,38-6,44 (m, 3H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
48	 <p data-bbox="368 1247 874 1279">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	414	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,96 (m, 4H), 3,20 (s, 4H), 3,32 (s, 3H), 6,57-6,66 (m, 4H), 7,03-7,08 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).
49	 <p data-bbox="368 1518 874 1550">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	414	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,96 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 6,25-6,35 (m, 3H), 6,94-7,18 (m, 5H), 7,87 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).
50	 <p data-bbox="368 1787 874 1818">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 23</p>	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,91-2,95 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 6H), 3,74-3,78 (m, 2H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,15-7,33 (m, 6H), 8,11 (d, <i>J</i> = 6,4Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 6,4Hz, 1H), 8,81 (s, 1H).

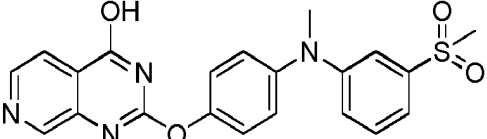
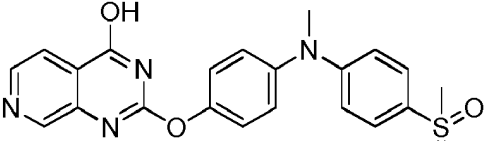
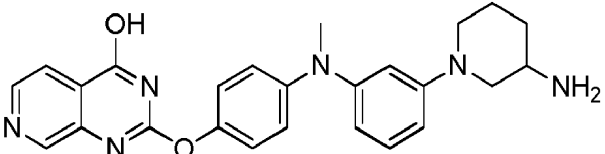
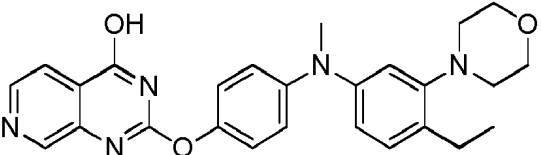
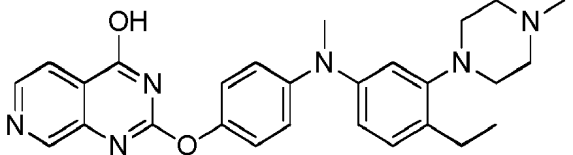
60

65

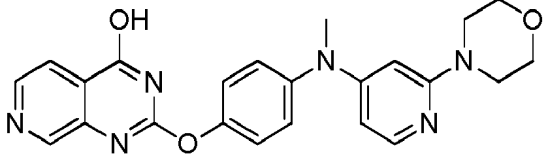
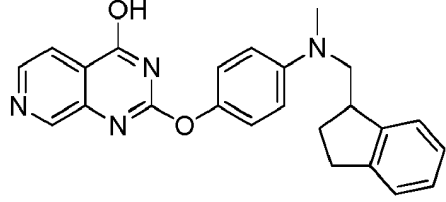
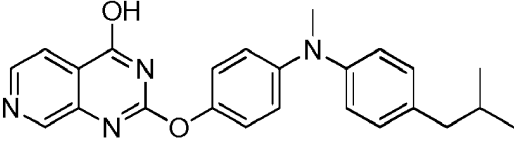
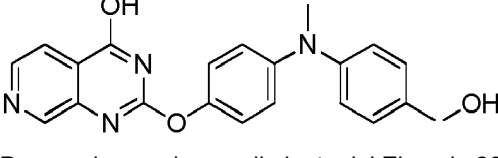
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
51	 <p data-bbox="373 629 871 658">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	373	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,50 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,14-5,16 (m, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,24-7,37 (m, 5H), 7,80 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).
52	 <p data-bbox="373 965 871 994">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	373	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,50 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 5,14-5,16 (m, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,24-7,37 (m, 5H), 7,80 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).
53	 <p data-bbox="373 1240 871 1270">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	377	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,14 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,08-7,26 (m, 5H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
54	 <p data-bbox="373 1525 871 1554">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 25</p>	385	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,96-2,06 (m, 2H), 2,47-2,49 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 3H), 3,67-3,70 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,82 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H).
55	 <p data-bbox="373 1879 871 1908">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	444	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,19 (s, 3H), 2,77-2,80 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,68-3,71 (m, 4H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,81 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

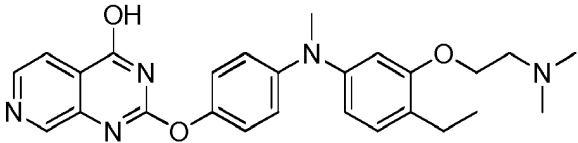
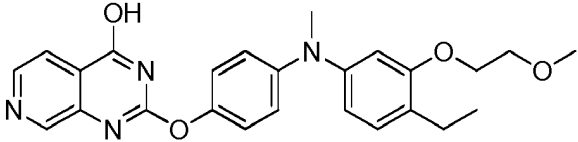
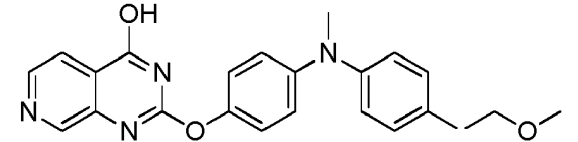
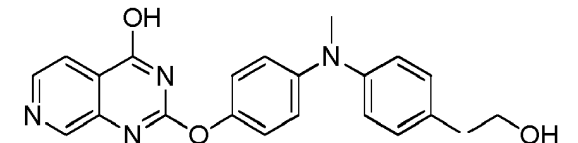
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
56	 <p data-bbox="379 544 868 577">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	423	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,18 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 7,17-7,50 (m, 8H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).
57	 <p data-bbox="379 813 868 846">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	423	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,08 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 6,89 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).
58	 <p data-bbox="379 1122 868 1155">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 23</p>	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1,70-1,81 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H), 3,11-3,23 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,45-3,49 (m, 2H), 6,66-6,77 (m, 2H), 7,02-7,24 (m, 6H), 8,19 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).
59	 <p data-bbox="379 1480 868 1514">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	458	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,17 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 3H), 2,60 (q, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 2,76-2,79 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,68-3,71 (m, 4H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
60	 <p data-bbox="379 1861 868 1895">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	471	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,16 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,48-2,62 (m, 6H), 2,76-2,79 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,84 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 61	 <p data-bbox="363 591 879 622">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	431	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,28-3,36 (m, 7H), 3,66-3,69 (m, 4H), 6,03-6,07 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 13,15 (s, 1H).
20 25 30 62	 <p data-bbox="363 972 879 1003">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 28</p>	399	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,82-1,86 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 4H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,12-7,30 (m, 6H), 7,80 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).
35 40 45 63	 <p data-bbox="363 1375 879 1406">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 6H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 6,93 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).
50 55 60 64	 <p data-bbox="363 1778 879 1809">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 26</p>	403	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,40 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

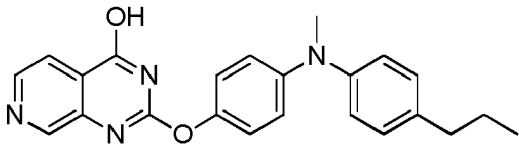
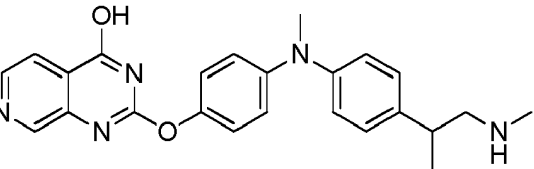
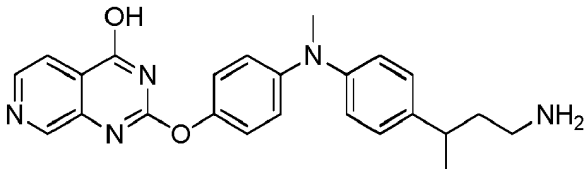
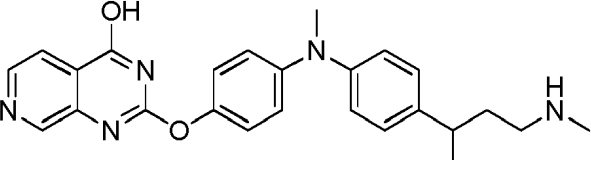
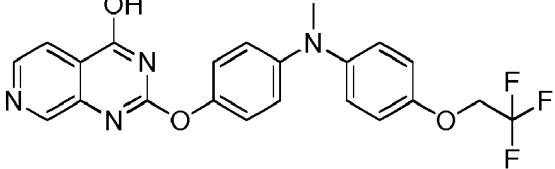
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 65	 <p data-bbox="368 622 874 651">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	460	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,12 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 3H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 6,66-6,74 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
20 25 30 66	 <p data-bbox="368 1003 874 1032">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,11 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 3H), 2,47-2,52 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,63 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 6,59-6,66 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
35 40 45 67	 <p data-bbox="368 1379 874 1408">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 29</p>	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,22 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
50 55 68	 <p data-bbox="368 1733 874 1762">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 29</p>	417	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,20 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).

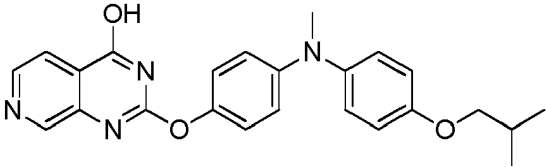
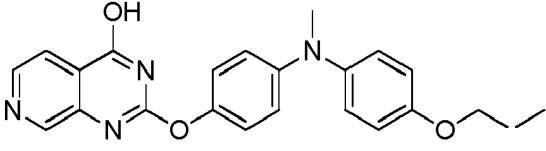
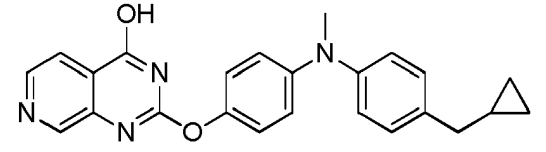
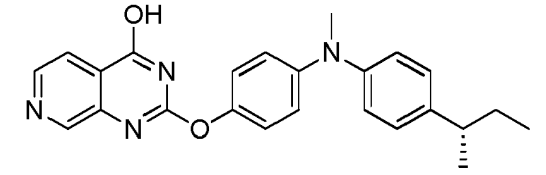
60

65

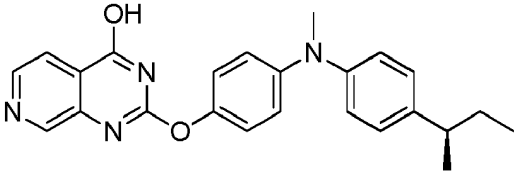
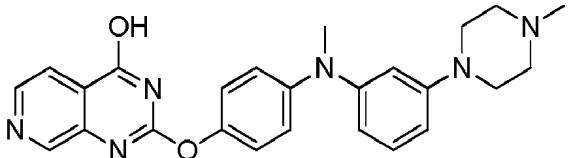
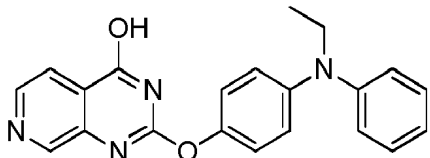
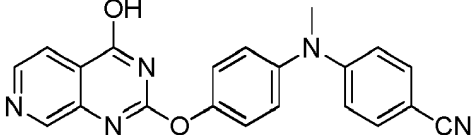
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 69	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 29</p>	387	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,88 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 3H), 1,53-1,57 (m, 2H), 2,49 (<i>J</i> = 6,8 Hz, 2H) 3,24 (s, 3H), 6,93 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 7,12-7,17 (m, 4H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
20 25 70	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 30</p>	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,21-3,23 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 7,05-7,26 (m, 8H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).
30 35 71	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 30</p>	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 6,88-7,11 (m, 8H), 7,67 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).
40 45 72	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 30</p>	430	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,76-1,79 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,58-2,72 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,88-7,11 (m, 8H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).
50 55 60 73	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	443	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,23 (s, 3H), 4,68-4,77 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,06-7,15 (m, 6H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
74	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	417	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,96 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 6H), 1,94-2,01 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,71 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> =12,4 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 7,06-7,10 (m, 4H), 7,81 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).
75	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,96 (s, 9H), 3,21 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,06-7,10 (m, 4H), 7,84 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).
76	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 26</p>	399	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,17-0,20 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 0,92-0,96 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,27 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).
77	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,77 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,50-1,55 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> =13,5 Hz, 3H), 6,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).

(continuación)

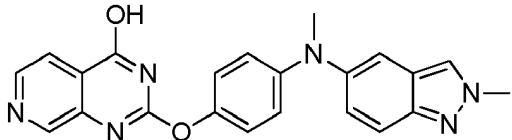
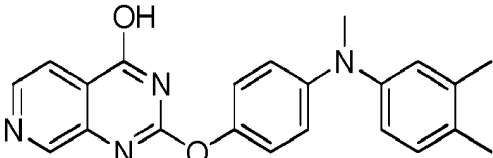
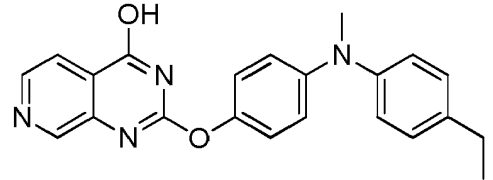
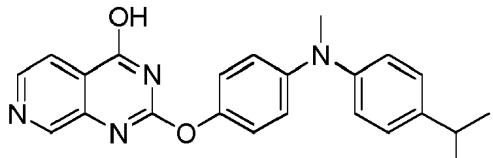
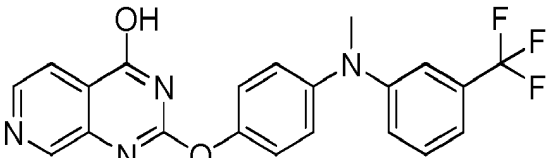
Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 20	<p data-bbox="245 568 272 591">78</p>  <p data-bbox="373 658 869 689">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,77 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,50-1,55 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 3H), 6,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).
25 30	<p data-bbox="245 965 272 987">79</p>  <p data-bbox="373 1055 869 1086">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	442	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,22 (s, 3H), 3,08-3,11 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,32-2,39 (m, 4H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 7,83 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).
35 40	<p data-bbox="245 1301 272 1323">80</p>  <p data-bbox="373 1391 869 1422">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	358	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,17 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H), 3,74-3,81 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 5H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).
45 50	<p data-bbox="245 1576 272 1599">81</p>  <p data-bbox="373 1659 869 1691">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1</p>	369	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,39 (s, 3H), 6,81 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (brs, 1H), 8,71 (brs, 1H), 13,13 (brs, 1H).

55

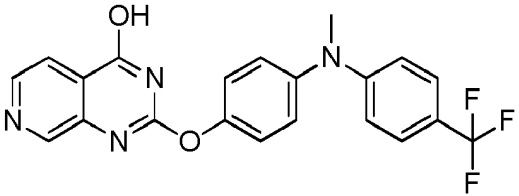
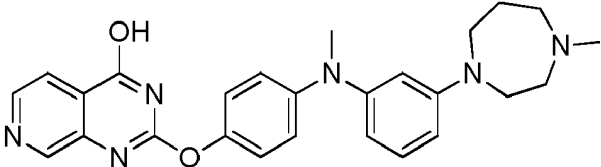
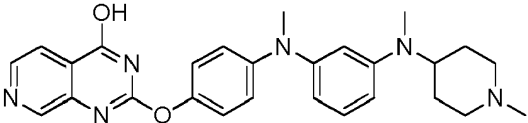
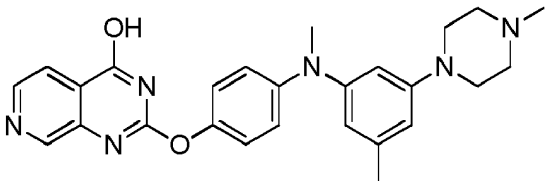
60

65

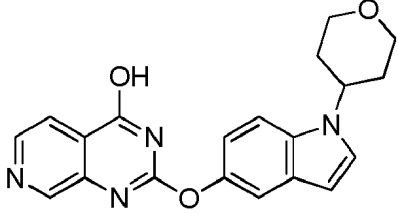
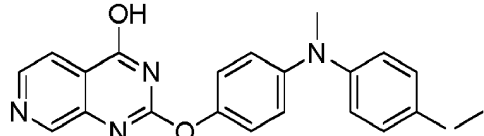
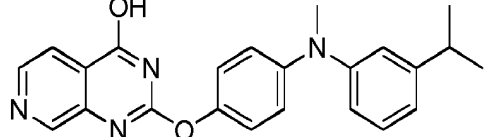
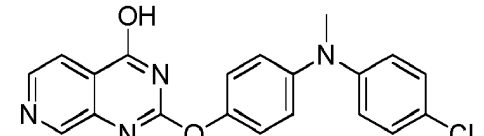
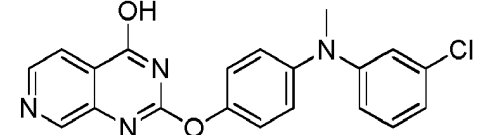
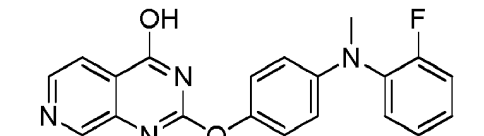
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15	 <p data-bbox="373 622 868 651">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	398	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,29 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
20 25	 <p data-bbox="373 949 868 978">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	372	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,17 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 6H), 3,22 (s, 3H), 6,83-6,87 (m, 4H), 7,08-7,14 (m, 3H), 7,83 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).
30 35	 <p data-bbox="373 1234 868 1263">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	372	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,16 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 2,55- 2,60 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,14-7,18 (m, 4H), 7,85 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
40 45 50	 <p data-bbox="373 1541 868 1570">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	386	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,18 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 6H), 2,80- 2,89 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,92 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,14-7,21 (m, 4H), 7,84 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
55 60	 <p data-bbox="373 1854 868 1883">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	412	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,31 (s, 3H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,23 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).

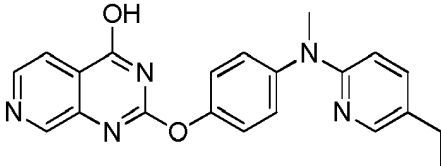
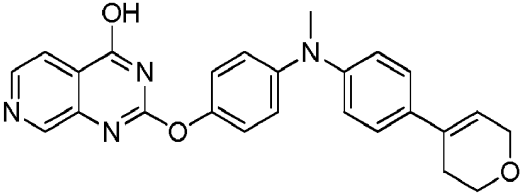
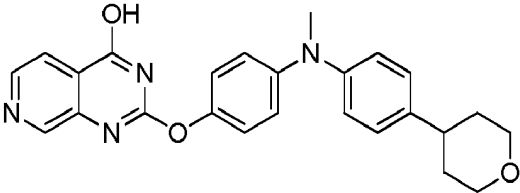
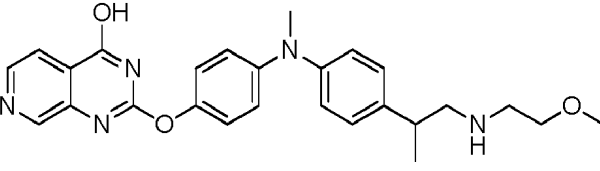
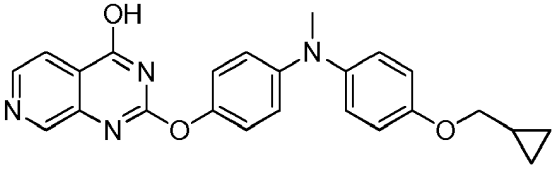
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 87	 <p data-bbox="373 607 874 636">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	412	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,32 (s, 3H), 6,94 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 6,6Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> =3,6 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H).
20 25 30 88	 <p data-bbox="368 952 879 981">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	456	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,86-1,89 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,47-3,48 (m, 2H), 6,30-6,39 (m, 3H), 6,93 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,08-7,13 (m, 3H), 7,80 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).
35 40 45 89	 <p data-bbox="368 1375 879 1404">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	470	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,56-1,59 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,36-3,38 (m, 1H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 2H), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,81 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).
50 55 60 90	 <p data-bbox="368 1816 879 1845">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22</p>	456	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,21 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,49-2,50 (m, 4H), 3,09-3,10 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

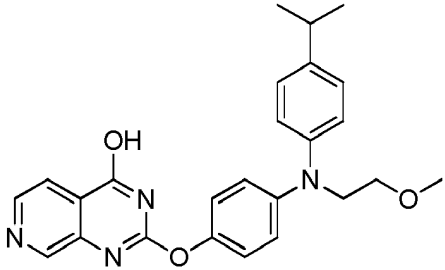
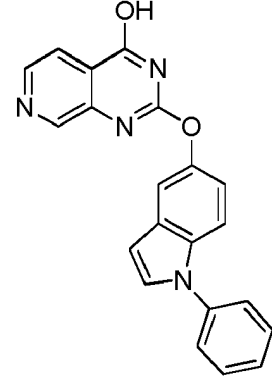
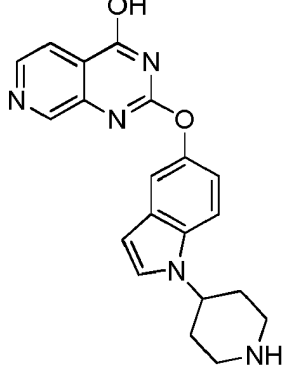
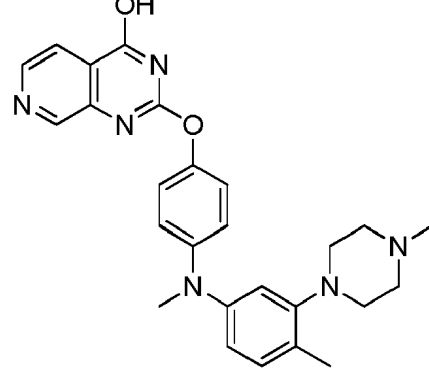
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 91	 <p data-bbox="367 638 877 672">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 31</p>	363	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,92-2,08 (m, 4H), 3,58 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 4,64-4,71 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H).
20 25 92	 <p data-bbox="367 918 877 952">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	400	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,28 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 6,95 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 13,05 (s, 1H).
30 35 93	 <p data-bbox="367 1198 877 1232">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	386	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,20 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 6,89-7,01 (m, 5H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,52-8,73 (m, 2H), 13,07 (s, 1H).
40 45 94	 <p data-bbox="367 1467 877 1500">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,28 (s, 3H), 6,99 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).
50 55 95	 <p data-bbox="367 1747 877 1780">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,32 (s, 3H), 6,85-6,92 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,34 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> =3,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 13,11 (s, 1H).
60 65 96	 <p data-bbox="367 1993 877 2027">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 18</p>	363	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3,36 (s, 3H), 6,70 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2H), 7,29-7,40 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 8,47-8,49 (br, 1H), 8,65-8,70 (br 1H).

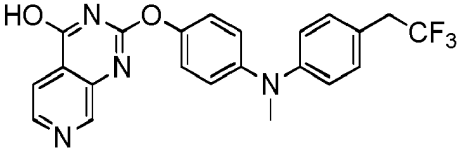
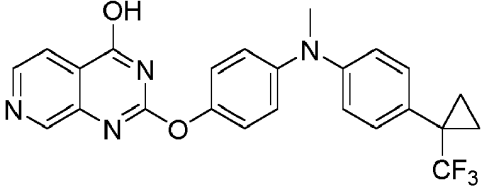
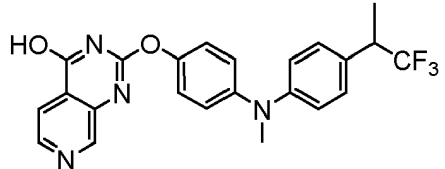
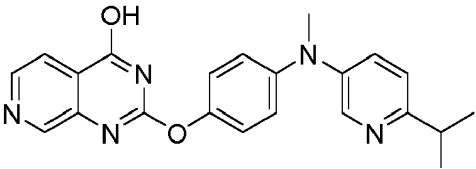
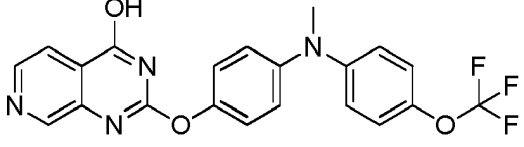
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
97	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 34</p>	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,14 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 2,45-2,47 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 5H), 7,89 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).
98	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 34</p>	427	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,43-2,50 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,80-3,84 (m, 2H), 4,21-4,22 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 7,24-7,41 (m, 4H), 7,88 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).
99	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 34</p>	429	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,65-1,68 (m, 4H), 2,49-2,51 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,40-3,41 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 2H), 6,93-7,05 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 4H), 7,85 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).
100	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 37</p>	460	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄): δ 1,19-1,26 (m, 3H), 2,64-2,70 (m, 1H), 3,07-3,66 (m, 12H), 7,07-7,20 (m, 8H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,75-8,77 (m, 1H).
101	 <p>Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	415	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,29-0,31 (m, 2H), 0,54-0,57 (m, 2H), 1,20-1,21 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,79 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,09-7,12 (m, 4H), 7,85 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 13,00 (s, 1H).

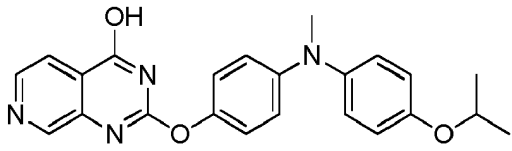
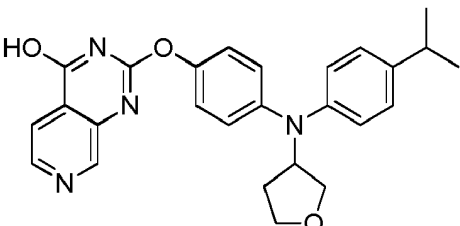
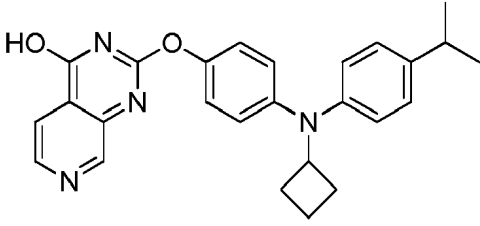
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 102	 <p data-bbox="375 683 869 716">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	413	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄): δ 1,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H), 2,86-2,88 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,60 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7,06-7,13 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).
20 25 30 103	 <p data-bbox="367 1153 877 1187">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 32</p>	355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 6H), 7,76 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,50-8,67 (m, 2H), 13,10 (s, 1H).
35 40 45 50 104	 <p data-bbox="367 1590 877 1624">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 31</p>	362	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,63-1,88 (m, 4H), 2,58-2,67 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).
55 60 65 105	 <p data-bbox="367 2027 877 2060">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 23</p>	457	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,48-2,49 (m, 4H), 2,80-2,85 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,83 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz), 8,46 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz), 8,66 (s, 1H).

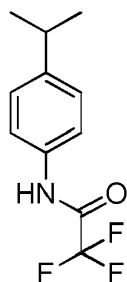
(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 106	 <p data-bbox="368 589 876 613">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 39</p>	426	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 3,28 - 3,31 (m, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 2 H) 6,98 - 7,06 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,26 (br. s., 4 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,44 - 8,58 (m, 1 H) 8,65 - 8,79 (m, 1 H) 12,78 - 13,25 (s, 1 H)
20 25 107	 <p data-bbox="368 925 876 949">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 39</p>	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H) 1,22 - 1,38 (m, 2 H) 2,48 - 2,50 (m, 3 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 - 7,39 (m, 4 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 8,47 - 8,57 (m, 1 H) 8,70 - 8,75 (m, 1 H) 13,02 - 13,18 (s, 1 H)
30 35 108	 <p data-bbox="368 1249 876 1274">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	440	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1,38 - 1,47 (m, 3 H) 3,29 - 3,31 (s, 3 H) 3,62 - 3,79 (m, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 4 H) 7,84 - 7,93 (s, 1 H) 8,45 - 8,59 (s, 1 H) 8,65 - 8,79 (s, 1 H) 12,98 - 13,20 (s, 1 H)
40 45 50 109	 <p data-bbox="368 1608 876 1632">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	387	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1,19 - 1,27 (m, 6 H) 2,47 - 2,49 (m, 3 H) 2,93 - 3,09 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 3 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H) 8,48 - 8,58 (m, 1 H) 8,66 - 8,77 (m, 1 H) 13,01 - 13,16 (s, 1 H)
55 60 110	 <p data-bbox="368 1910 876 1935">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 26</p>	429	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 3,29 (s, 3 H) 7,02 - 7,05 (m, 2 H) 7,13 - 7,16 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 4 H) 7,86 - 7,88 (m, 1 H) 8,50 - 8,52 (m, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 13,10 (s, 1 H)

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI) m/z	Datos del espectro de NMR
5 10 15 111	 <p data-bbox="373 600 868 629">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 5</p>	403	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1,25 (d, <i>J</i> =8,0Hz, 6H), 3,21 (s, 3 H), 4,51-4,59 (m, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 7,08 - 7,13 (m, 4 H), 7,85 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 12,98 (s, 1 H)
20 25 30 35 112	 <p data-bbox="368 1064 876 1093">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 47</p>	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,20 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 6H), 1,81- 1,83 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,58- 3,65 (m, 3H), 3,90-3,95 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,52 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,02 (s, 1H).
40 45 50 113	 <p data-bbox="368 1523 876 1552">Preparado por el procedimiento del Ejemplo 47</p>	426	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,22 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 6H), 1,58- 1,77 (m, 4H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 8,48-8,50 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,01 (brs, 1H).

Preparación 114A: 2,2,2-trifluoro-N-(4-isopropil-fenil)-acetamida



65 A una solución de 4-isopropil-fenilamina (1,0 g, 7,4 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió piridina (1,8 g, 22,2 mmol) y TFAA (1,9 g, 8,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a RT. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y

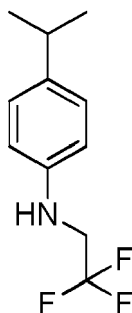
la mezcla se extrajo con EA (80 ml x 3). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc, 30:1) para dar el compuesto del título (1,6 g, 94 %) como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{11}H_{12}F_3NO$, 232; Encontrado, 232.

5

Preparación 114B: (4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

10

15



20

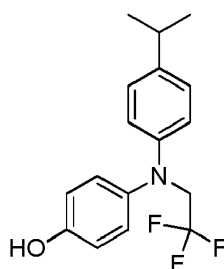
A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(4-isopropil-fenil)-acetamida (1,6 g, 7,0 mmol) en THF (70 ml) se añadió DMSB (7 ml, 14,0 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se inactivó con H_2O (70 ml), se extrajo con éter (80 ml x 3). Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc, 50:1) para dar el compuesto del título (800 mg, 53 %) como un aceite amarillo. [M+H] Calculado para $C_{11}H_{14}F_3N$, 218; Encontrado, 218.

25

Preparación 114C: 4-[(4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-fenol

30

35



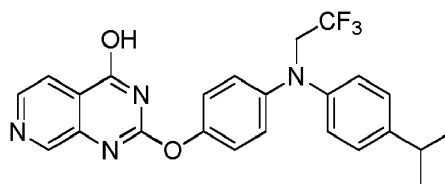
40

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 73 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y (4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 33C. [M+H] Calculado para $C_{17}H_{18}F_3NO$, 310; Encontrado, 310.

Ejemplo 114: 2-{4-[(4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol

45

50



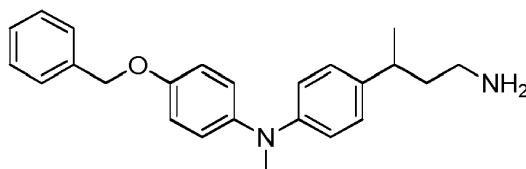
55

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 11 % a partir de 2-cloro-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-[(4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,20-1,22 (m, 6H), 2,88-2,89 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,07-7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,86-7,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1 H). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$, 455; Encontrado, 455.

60

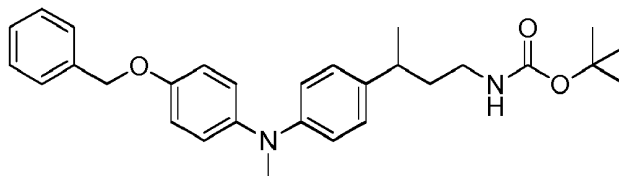
Preparación 115A: [4-(3-amino-1-metilpropil)fenil]metil[4-(fenilmetoxi)fenil]amina

65



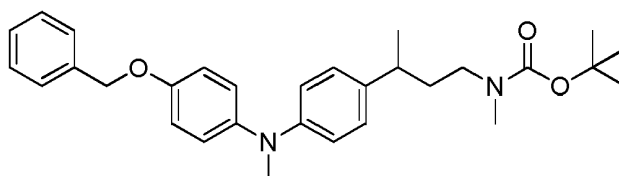
A una solución de 3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butironitrilo (1,0 g, 2,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió LAH (2,3 ml, 2,4 M) a 0 °C, y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 0,68 g (68 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₂₄H₂₈N₂O, 361; Encontrado, 361.

Preparación 115B: éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butil)-carbámico



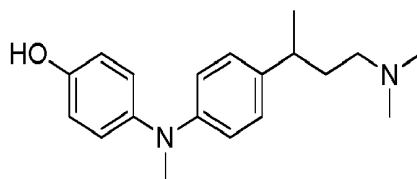
A una solución de [4-(3-amino-1-metilpropil)fenil]metil[4-(fenilmetoxi) fenil]amina (0,68 g, 1,9 mmol) en DCM (5 ml) se añadió (Boc)₂O (0,5 g, 2,3 mmol) y TEA (0,38 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 0,83 g (95 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₂₉H₃₆N₂O₃, 461; Encontrado, 461.

Preparación 115C: éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butil)-metil-carbámico



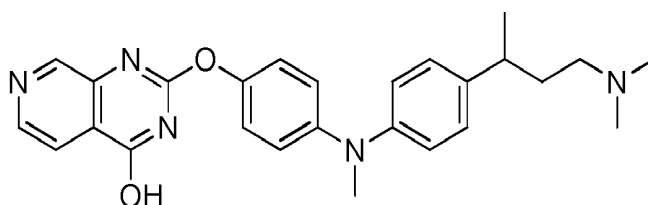
A una solución de éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butil)-carbámico (1,9 g, 4,1 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaH (0,25 g, 6,15 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante 30 min a 0 °C. Se añadió CH₃I (0,7 g, 4,92 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA:PE, 1:10) para dar 1,2 g (61 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₃₀H₃₈N₂O₃, 475; Encontrado, 475.

Preparación 115D: 4-{4-[(3-dimetilamino-1-metil-propil)-fenil]-metil-amino}-fenol



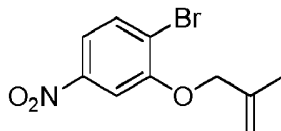
A una solución de éster terc-butílico del ácido (3-{4-[(4-benciloxi-fenil)-metil-amino]-fenil}-butil)-metil-carbámico (0,89 g, 1,88 mmol) en THF (10 ml) se añadió LAH (1,2 ml, 2,4 M) a 0 °C y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a RT en atmósfera de H₂ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH:DCM, 1:10) para dar 0,4 g (72 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₉H₂₆N₂O, 299; Encontrado, 299.

Ejemplo 115: 2-(4-{4-[(3-dimetilamino-1-metil-propil)-fenil]-metil-amino}-fenoxy)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



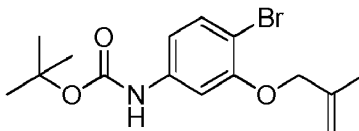
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y N-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 2,25-2,27 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 26,0 Hz, 6H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 7,00-7,20 (m, 8H), 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₆H₂₉N₅O₂, 444; Encontrado, 444.

Preparación 116A: 1-bromo-2-(2-metil-aliloxi)-4-nitro-benceno



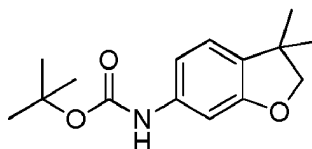
A una solución de 2-bromo-5-nitro-fenol (0,5 g, 2,3 mmol) en acetona (20 ml) se añadió 3-bromo-2-metil-propeno (465 mg, 3,4 mmol) y K₂CO₃ (633 mg, 4,6 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el solvente se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con agua, se lavó con salmuera. Los orgánicos se concentraron y purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EA: PE, 1:20) para dar 0,5 g (80 %) del compuesto del título. [M + H] Calculado para C₁₀H₁₀BrNO₃, 271; Encontrado, 271.

Preparación 116B: éster terc-butílico del ácido [4-bromo-3-(2-metil-aliloxi)-fenil]-carbámico



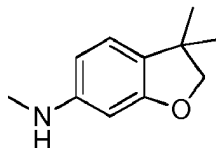
A una solución de 1-bromo-2-(2-metil-aliloxi)-4-nitro-benceno (3,1 g, 114 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió polvo de hierro (1,95 g, 343 mmol) y NH₄Cl (2,0 g, 37 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche, el solvente se concentró. El residuo se ajustó con NaHCO₃ acuoso a PH~8, se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (50 ml), se añadieron (Boc)₂O (3,0 g, 137 mmol) y TEA (2,5 g, 228 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA:PE, 1:20) para dar 3,0 g (77 %) del compuesto del título. [M + H] Calculado para C₁₅H₂₀BrNO₃, 342; Encontrado, 342.

Preparación 116C: éster terc-butílico del ácido (3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-carbámico



A una solución de éster terc-butílico del ácido [4-bromo-3-(2-metil-aliloxi)-fenil]-carbámico (340 mg, 1 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió AIBI (16,5 mg, 0,1 mmol) e hidruro de tributilestaño (360 mg, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se añadieron EA y solución de KF al 10 % y la mezcla se agitó durante 2 h. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 150 mg (57 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₅H₂₁NO₃, 264; Encontrado, 264.

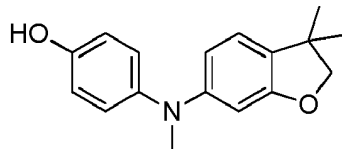
Preparación 116D: (3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-amina



A una solución de éster terc-butílico del ácido (3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-carbámico (1,0 g, 3,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (0,23 g, 5,7 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió CH₃I (0,65 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. Los orgánicos se

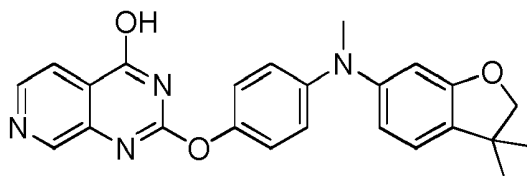
concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA:PE, 1:20) para dar 600 mg (94 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₅NO, 178; Encontrado, 178.

Preparación 116E: 4-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-amino]-fenol



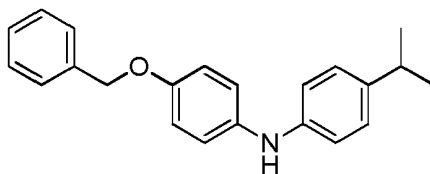
Una solución de (3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-amina (300 mg, 1,7 mmol), 1-benciloxi-4-bromobenceno (535 mg, 2,0 mmol), S-Phos (35 mg, 0,085 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0,085 mmol), *t*-BuOK (475 mg, 4,25 mmol) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EA:PE, 1:20) para dar (4-benciloxi-fenil)-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-amina (600 mg, 99 %). Este producto protegido con bencilo se disolvió a su vez en THF/MeOH y se añadió Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a RT en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA:PE, 1:10) para dar 430 mg (94 %) del compuesto del título. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₉NO₂, 270; Encontrado, 270.

Ejemplo 116: (3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-[4-(4-metil-pirido [3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-amina



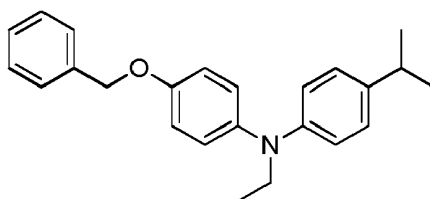
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 48 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y N-(4-hidroxi-fenil)-N-metil-2-fenil-acetamida de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,46-6,57 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 13,04 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₂₂H₁₈N₄O₃, 387; Encontrado, 387.

Preparación 117A: 4-(benciloxi)-N-(4-isopropilfenil)anilina



Una mezcla de 4-(benciloxi)anilina (7,8 g, 39,03 mmol), 1-bromo-4-isopropilbenceno (8,5 g, 42,93 mmol), X-Phos (2,3 g, 4,68 mmol), Pd(OAc)₂ (0,53 g, 2,34 mmol) y CS₂CO₃ (50,9 g, 156,12 mmol) en tolueno (150 ml) se purgó con N₂ y luego se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE:EA, 20:1) para dar 7,1 g (57 %) del compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 2,77-2,92 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 4H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,31-7,46 (m, 5H). [M+H] Calculado para C₂₂H₂₃NO, 318; Encontrado, 318.

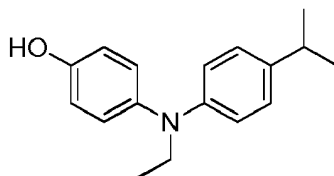
Preparación 117B: 4-(benciloxi)-N-etil-N-(4-isopropilfenil)anilina



A una solución del compuesto 4-(benciloxi)-N-(4-isopropilfenil)anilina (0,5 g, 1,58 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaH (189 mg, 4,73 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante 30 min. Luego se añadió yodoetano (761 mg,

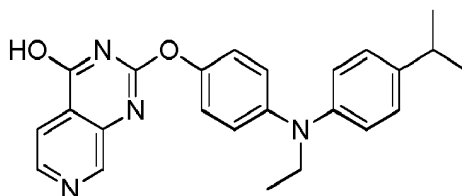
4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a RT. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 350 mg (64 %) del compuesto del título como un líquido marrón. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,69 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 7,31-7,47 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}$, 346; Encontrado, 346.

Preparación 117C: 4-(etil(4-isopropilfenil)amino)fenol



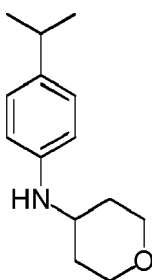
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 85 % a partir de 4-(benciloxi)-N-etil-N-(4-isopropilfenil)anilina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 26B. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$, 256; Encontrado, 256.

Ejemplo 117: 2-(4-(etil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



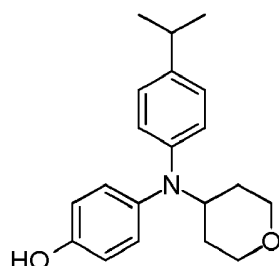
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 5 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol y 4-(etil(4-isopropilfenil)amino)fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,23-1,28 (m, 9H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,77 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,01 (brs, 1H), 8,59 (brs, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,69 (brs, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 401; Encontrado, 401.

Preparación 118A: N-(4-isopropilfenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina



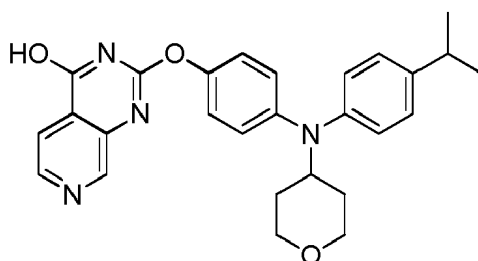
A una solución del compuesto 4-isopropilfenilamina (1,0 g, 7,4 mmol), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,5 g, 14,8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió AcOH (2 ml). Después de agitar a RT durante 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C , se inactivó con una solución de Na_2CO_3 y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml), se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE:EA = 10: 1) para dar 1,5 g (93 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,39-1,53 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,41-3,55 (m, 3H), 3,96-4,03 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$, 220; Encontrado, 220.

Preparación 118B: 4-((4-isopropilfenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30 % a partir de N-(4-isopropilfenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina de acuerdo con el procedimiento de la preparación 5A. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₅NO₂, 312; Encontrado, 312.

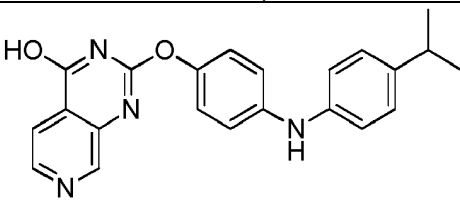
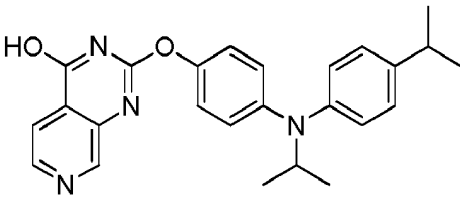
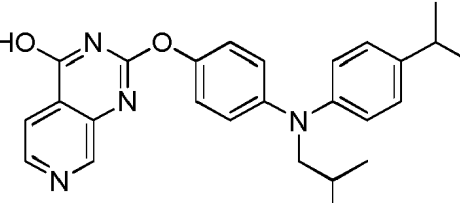
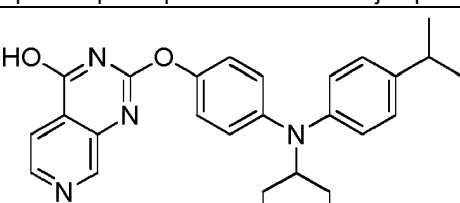
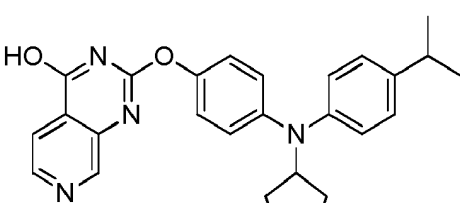
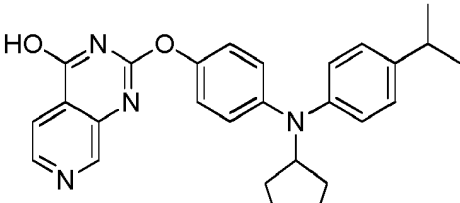
Ejemplo 118: 2-(4-((4-isopropilfenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol



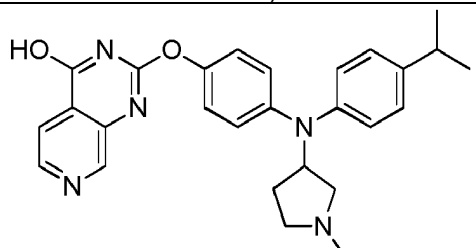
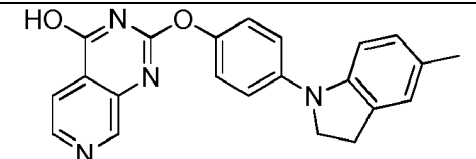
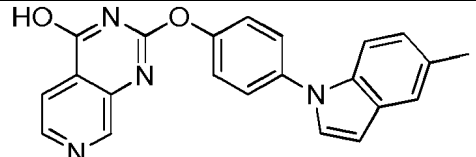
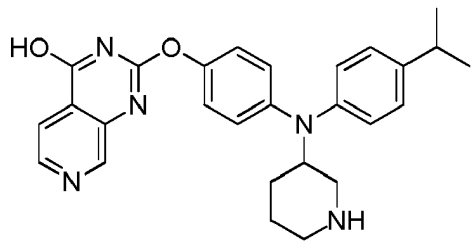
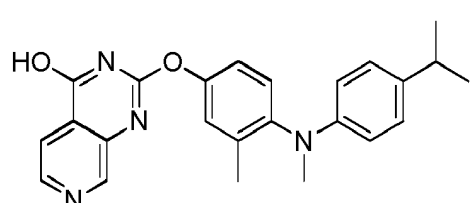
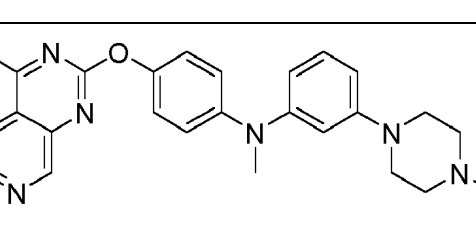
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 8 % a partir de 2-cloro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-ol y 4-((4-isopropilfenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,91-1,92 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 2H), 4,01-4,12 (m, 3H), 6,71 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,09 (brs, 1H). [M+H] Calculado para C₂₇H₂₈N₄O₃, 457; Encontrado, 457.

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
119	<p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)</p>	470	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,18 (d, J = 9,2 Hz, 6H), 1,31-1,43 (m, 2H), 1,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,25-2,34 (m, 5H), 2,81-2,94 (m, 3H), 3,85-3,93 (m, 1H), 6,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).
120	<p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 117.)</p>	415	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,65-1,77 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,04-7,11 (m, 4H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
5 10 121	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 117.)	373	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 2,80-2,85 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 8H), 8,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).
15 20 122	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 39.)	415	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 2,85-2,93 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).
25 30 123	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 39.)	429	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 6H), 1,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 6H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,87 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).
35 40 124	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)	470	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,83-0,96 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,67-1,93 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,77-2,92 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 3,99-4,02 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
45 50 125	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)	441	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,44-1,47 (m, 2H), 1,58-1,61 (m, 4H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).
55 60 126	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)	442	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,63-1,71 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,89-3,17 (m, 4H), 3,57-3,59 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
5 10 127	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)</p>	456	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,70-1,81 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 3H), 2,83-2,91 (m, 2H), 4,52-4,57 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
15 128	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 25.)</p>	371	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,27 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,88 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).
20 25 129	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 25.)</p>	369	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2,41 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,45-7,69 (m, 6H), 7,88 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).
30 35 130	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 118.)</p>	456	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 1,20-1,22 (m, 7H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).
40 45 131	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)</p>	401	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 1,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,75-2,8 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 6,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,3 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).
50 55 132	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)</p>	470	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 2,65-2,68 (m, 4H), 2,65-2,72-2,75 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 6,81-6,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,2$, 2 Hz, 2H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).

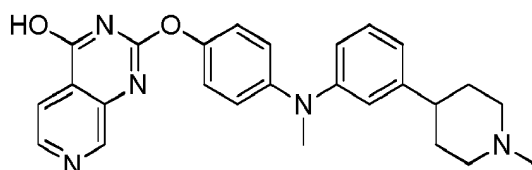
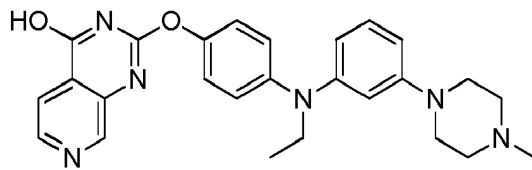
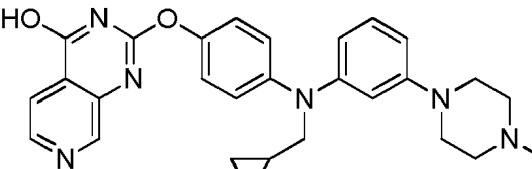
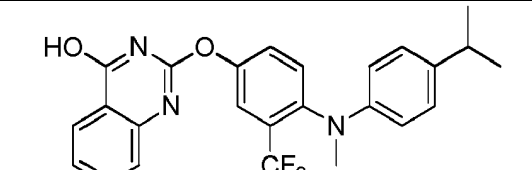
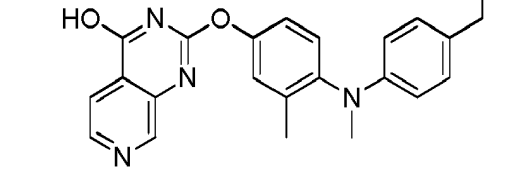
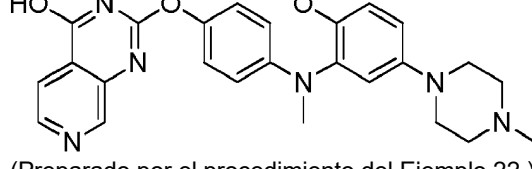
60

65

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
5 10 133	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	511	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,44 (s, 3H), 2,70-2,74 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 7H), 6,13 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).
15 20 134	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	457	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,46-2,51 (m, 4H), 3,04-3,06 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 5,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
25 30 135	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)	403	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,63-6,65 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).
35 40 136	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	541	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,27 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 4H), 2,98-3,04 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 4,68-4,71 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
45 50 137	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)	403	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,69 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,65-6,68 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).
55 60 138	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	457	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,43 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,54-2,56 (m, 4H), 3,12-3,14 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14-7,20 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).
65 139	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 34.)	440	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,36 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 6,12 (s, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
5 10 140	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 34.)</p>	442	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,66-1,73 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 1H), 3,01-3,04 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 6,82-6,88 (m, 3H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).
15 20 141	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)</p>	457	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,55 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45-2,51 (m, 4H), 3,09-3,11 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 2H), 6,47-6,50 (m, 1H), 6,59-6,63 (m, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H).
25 30 142	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)</p>	483	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0,13-0,17 (m, 2H), 0,42-0,46 (m, 2H), 1,08-1,12 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 4H), 3,56 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 6,47 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,58-6,59 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,79 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).
35 40 143	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)</p>	455	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,15 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 2,76-2,78 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
45 50 144	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)</p>	387	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1,13 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 6,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).
55 60 145	 <p>(Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)</p>	473	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 2,55 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

60

65

(continuación)

Ej.	Estructura (preparada por el procedimiento del ejemplo citado)	MS (ESI)	Datos del espectro de NMR
5 10 146	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	487	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,14 (t, $J=6,6$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 2H), 6,58 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 6,98-7,07 (m, 3H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,48 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H).
15 20 147	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 22.)	457	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,70-2,76 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 4H), 6,50 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,50 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=5,2$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 8,50 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H).
25 30 148	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)	415	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,23 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 6,47 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,11-7,26 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,90 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).
35 40 149	 (Preparado por el procedimiento del Ejemplo 1.)	401	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,87 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 6,46 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,90 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).

II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición enzimática *in vitro*

45 Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de la desmetilasa JMJD2C. Se adquirió JMJD2C expresada en baculovirus (número de acceso a GenBank BC 143571, AA 2-372) de BPS Bioscience (Cat # 50105).

50 Ensayo de JMJD2C

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en formato de placa de 384 pocillos en las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0,3 nM, péptido H3K9me3 marcado con biotina 300 nM (Anaspec cat # 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,3, Brij35 al 0,005 %, TCEP 0,5 mM, BSA 0,2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de hierro (II) amonio 2 μM . El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink estreptavidina-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo anti-histona H3 lisina 9 dimetilada (H3K9me2) con Europio (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

60 La reacción del ensayo se inició mediante lo siguiente: se añadieron 2 μl de la mezcla de péptido H3K9me3 marcado con biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3 % a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 μl de JMJD2C 0,9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 min y se terminó mediante la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en tampón de detección LANCE que contenía Phycolink estreptavidina-aloficocianina 100 nM y anticuerpo anti-H3K9me2 con Europio 2 nM. Las placas se leyeron mediante el lector EnVisionMultilabel en modo TR-FRET

(excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 h de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

5 Se cuantificó la capacidad de los compuestos que se describen en la presente descripción para inhibir la actividad de desmetilasa y se determinó el respectivo valor de IC₅₀. La tabla 3 proporciona los valores de IC₅₀ celulares de diversos compuestos descritos en la presente descripción.

Tabla 3. Inhibición enzimática <i>in vitro</i>		
Ej.	Nombre del compuesto	JMJD2C IC ₅₀
10	1 2-[4-(metil-piridin-2-il-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	2 2-(1-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	3 2-(1-fenil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	4 2-(1-bencil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
15	5 2-[4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	6 2-[4-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	7 2-[3-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	8 2-(1-bencil-1H-indol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
20	9 2-[3-(bencil-metil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	10 2-[3-fluoro-4-(metil-fenil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	11 2-(1-bencil-1H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	12 2-(2-bencil-2H-indazol-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
25	13 2-{4-[metil(2-feniletíl)amino]fenoxi}piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	14 2-[2-bencil-2H-indazol-5-iloxi]piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	15 2-(1-bencil-1H-indazol-5-iloxi)-piridino[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	16 2-{4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
30	17 2-{4-[(3-metoxi-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	18 2-[4-[metil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxi]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	19 2-[4-[metil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amino]-fenoxi]-pirido [3,4 d]pirimidin-4-ol	B
35	20 2-[4-(metil-p-tolil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	21 2-[4-(metil-m-tolil-amino)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	22 2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
40	23 2-(4-{[4-(4-amino-piperidin-1-il)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	24 N-[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-N-metil-2-fenil-acetamida	B
45	25 2-[4-(3-fenil-piperidin-1-il)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	26 2-[4-(2-fenil-morfolin-4-il)-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	27 2-[4-[metil-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amino]-fenoxi]-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B
50	28 2-[4-[metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilmetil)-amino]-fenoxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	29 2-(4-{[4-(2-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	30 3-(4-{[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino}-fenil)-butironitrilo	B
55	31 2-(1-ciclopentil-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	32 2-(1-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	33 2-(1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-iloxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
60	34 2-{4-[(5-isopropil-piridin-2-il)-metil-amino]-fenoxi}-pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	35 2-{4-[(4-isopropil-3-morfolin-4-il-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B

65

(continuación)

Tabla 3. Inhibición enzimática <i>in vitro</i>			
Ej.	Nombre del compuesto	JMJD2C IC ₅₀	
5	36	2-(4-{[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	37	2-(4-{[4-(2-amino-1-metil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
10	38	2-{4-[(4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-etil}-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	39	2-(4-{[4-(1-ciclopropil-etil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	40	3-{[4-(4-hidroxi-pirido[3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-metil-amino}-benzotriolo	B
15	41	2-(4-{metil-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	42	2-{4-[(4-ciclopropil-fenil)-metil-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	43	2-[4-[metil-(5-metilpiridin-2-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
20	44	2-[4-[4-(dimetilamino)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	45	4-[3-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi-N-metilanelino]fenil]-1-metilpiperazin-2-ona	B
	46	2-[4-[N-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
25	47	2-[4-[3-(dimetilamino)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	48	2-[4-(N-metil-3-pirrolidin-1-ilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	49	2-[4-(N-metil-4-pirrolidin-1-ilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
30	50	2-[4-[3-(4-aminopiperidin-1-il)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	51	2-[4-[metil-[(1S)-1-feniletil]amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	52	2-[4-[metil-[(1R)-1-feniletil]amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
35	53	2-[4-(3-fluoro-N,4-dimetilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	54	2-[4-(3-fenilpirrolidin-1-il)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	55	2-[4-(N,4-dimetil-3-morfolin-4-ilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	56	2-[4-(N-metil-3-metilsulfonilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
40	57	2-[4-(N-metil-4-metilsulfonilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	58	2-[4-[3-(3-aminopiperidin-1-il)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	59	2-[4-(4-etil-N-metil-3-morfolin-4-ilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
45	60	2-[4-[4-etil-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)anelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	61	2-[4-[metil-(2-morfolin-4-ilpiridin-4-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
50	62	2-[4-[2,3-dihidro-1H-inden-1-ilmetil(metil)amino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	63	2-[4-[N-metil-4-(2-metilpropil)anelino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	64	2-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
55	65	2-[4-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-etil-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	66	2-[4-[4-etil-3-(2-metoxietoxi)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
60	67	2-[4-[4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	68	2-[4-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-metilanelino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
65	69	2-[4-(N-metil-4-propilanelino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C

(continuación)

Tabla 3. Inhibición enzimática <i>in vitro</i>			
Ej.	Nombre del compuesto	JMJD2C IC ₅₀	
5	70	2-[4-[N-metil-4-[1-(metilamino)propan-2-il]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	71	2-[4-[4-(4-aminobutan-2-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
10	72	2-[4-[N-metil-4-[4-(metilamino)butan-2-il]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	73	2-[4-[N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	74	2-[4-[N-metil-4-(2-metilpropoxi)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
15	75	2-[4-[4-(2,2-dimetilpropoxi)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	76	2-[4-[4-(ciclopropilmetil)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	77	2-[4-[4-[(2S)-butan-2-il]-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	78	2-[4-[4-[(2R)-butan-2-il]-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
20	79	2-[4-[N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	80	2-[4-(N-etilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	81	4-[4-(4-hidroxipirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi-N-metilanilino]benzocitrilo	B
25	82	2-[4-[metil-(2-metilindazol-5-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	83	2-[4-(N,3,4-trimetilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	84	2-[4-(4-etil-N-metilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	85	2-[4-(N-metil-4-propan-2-ilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
30	86	2-[4-[N-metil-3-(trifluorometil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	87	2-[4-[N-metil-4-(trifluorometil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	88	2-[4-[N-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
35	89	2-[4-[N-metil-3-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	90	2-[4-[N,3-dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A
40	91	2-[1-(oxan-4-il)indol-5-il]oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	92	2-[4-(4-terc-butil-N-metilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	93	2-[4-(N-metil-3-propan-2-ilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	94	2-[4-(4-cloro-N-metilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
45	95	2-[4-(3-cloro-N-metilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	96	2-[4-(3-fluoro-N-metilanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	97	2-[4-[(5-etilpiridin-2-il)-metilamino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	98	2-[4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
50	99	2-[4-[N-metil-4-(oxan-4-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	100	2-[4-[4-[1-(2-metoxietilamino)propan-2-il]-N-metilanilino]fenoxi]pirido [3,4-d]pirimidin-4-ol	A
55	101	2-[4-[4-(ciclopropilmetoxi)-N-metilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	102	2-[4-[N-(2-metoxietil)-4-propan-2-ilanilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	103	2-(1-fenilindol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
60	104	2-(1-piperidin-4-ilindol-5-il)oxipirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	105	2-[4-[N,4-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
65	106	2-[4-[N-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C

(continuación)

Tabla 3. Inhibición enzimática <i>in vitro</i>			
Ej.	Nombre del compuesto	JMJD2C IC ₅₀	
5	107	2-[4-[N-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	108	2-[4-[N-metil-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
10	109	2-[4-[metil-(6-propan-2-ilpiridin-3-il)amino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	110	2-[4-[N-metil-4-(trifluorometoxi)anilino]fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	111	2-[4-(N-metil-4-propan-2-iloanilino)fenoxi]pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
15	114	2-{4-[(4-isopropil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-fenoxi}-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	115	2-(4-{[4-(3-dimetilamino-1-metil-propil)-fenil]-metil-amino}-fenoxi)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	116	(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-metil-[4-(4-metil-pirido [3,4-d]pirimidin-2-iloxi)-fenil]-amina	B
20	117	2-(4-(etil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	118	2-(4-((4-isopropilfenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	119	2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenoxi) pirido[3, 4-d]pirimidin-4-ol	A
25	120	2-(4-((4-isopropilfenil)(propil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	121	2-(4-((4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	122	2-(4-(isopropil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
30	123	2-(4-(isobutil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	124	2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-3-il)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	125	2-(4-(ciclopentil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
35	126	2-(4-((4-isopropilfenil)(pirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	127	2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	128	2-(4-(5-metilindolin-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
40	129	2-(4-(5-metil-1H-indol-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	130	2-(4-((4-isopropilfenil)(piperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	131	2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
45	132	2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	133	2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
50	134	2-(3-metil-4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	135	2-(4-((4-etil-3-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
55	136	2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	137	2-(4-((4-etil-2-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
	138	2-(4-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
60	139	2-(4-(metil(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	140	2-(4-(metil(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
65	141	2-(4-(etil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino) fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A

(continuación)

Tabla 3. Inhibición enzimática <i>in vitro</i>			
Ej.	Nombre del compuesto	JMJD2C IC ₅₀	
5	142	2-(4-((ciclopropilmetil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	143	2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	C
	144	2-(4-((4-etilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
10	145	2-(4-((2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	146	2-(4-((2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
15	147	2-(4-(metil(2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	A
	148	2-(4-((4-(terc-butil)fenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
20	149	2-(3-metil-4-(metil(4-propilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol	B
Nota: Los datos de IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos: A: ≤ 0,10 μM B: > 0,10 μM a ≤ 1,0 μM C: > 1,0 μM a ≤ 10 μM D: > 10 μM			

Ejemplo 2: Ensayo basado en células *in vitro*

El ensayo celular primario para la inhibición de JMJD2C es un ensayo que mide la proliferación celular mediante la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) después de 168 h de incubación del compuesto. Las líneas celulares probadas incluyen la línea celular KYSE-150 con el gen JMJD2C amplificado. Este es un ensayo ELISA cuantitativo que mide la incorporación de BrdU en el ADN durante la fase S como una lectura directa de la proliferación celular.

Principio del ensayo: Esto es un inmunoensayo colorimétrico para la cuantificación de la proliferación celular. Las células tratadas durante 168 h con los compuestos de prueba se analizan para determinar su capacidad para pasar a través de la fase S como una medida de su potencial proliferativo.

Método de ensayo: La línea celular de carcinoma de esófago KYSE-150 humana (SMAD4 mut, TP53 mut) se sembró a 2000 células/pocillo en una placa tratada de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Después de una incubación durante toda la noche, las células se trataron con el compuesto en una serie de diluciones de 11 puntos con concentraciones finales en el intervalo de 100 μM a 2 nM. A continuación, las células se incubaron en presencia del compuesto durante 168 h. Después de la incubación del compuesto, las células se analizaron mediante el uso de un ELISA de proliferación celular con BrdU (Roche). Las células se incubaron primero con el reactivo de marcaje BrdU durante 2 h. Después de 2 h, las células incorporadas con BrdU se fijaron y desnaturalizaron, se probaron con un anticuerpo anti-BrdU-peroxidasa durante 1,5 h y se lavaron. Finalmente, se añadió un sustrato de tetrametilbencidina peroxidasa a cada pocillo durante 15 min. seguido de una solución de parada de H₂SO₄. La placa se leyó a 450 nm y los datos de densidad óptica sin procesar se transfirieron a XLFit (IDBS) para el cálculo de IC₅₀ mediante el uso de la fórmula: $fit = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de pirido[3,4-d]pirimidin-4-ona sustituido seleccionado del grupo que consiste en:
 - 5 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)(propil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(isopropil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(isobutil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 10 2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpiperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(ciclopentil(4-isopropilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)(pirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)(1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 15 2-(4-(5-metilindolin-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(5-metil-1H-indol-1-il)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)(piperidin-3-il)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((3-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 20 2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(3-metil-4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-etil-3-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(metil(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-etil-2-metoxifenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 25 2-(4-((3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(metil(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(metil(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(etil(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((ciclopropilmetil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 30 2-(4-((4-isopropilfenil)(metil)amino)-3-(trifluorometil)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((4-etilfenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((2-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-((2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(metil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
2-(4-(metil(2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol;
 - 35 2-(4-((4-(terc-butil)fenil)(metil)amino)-3-metilfenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol; y
2-(3-metil-4-(metil(4-propilfenil)amino)fenoxi)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la
40 reivindicación 2 para usar en la terapia del cáncer.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la
45 reivindicación 2 para usar en la terapia del cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el
cáncer de pulmón y/o el melanoma.